

THESIS

MUNICH

1963

**Die Verwendung von Antibiotika in der
kleinen und mittleren Chirurgie
mit besonderer Berücksichtigung der
Frage des Hospitalismus**

Hans Pawlak

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Die Verwendung von Antibiotika in der
kleinen und mittleren Chirurgie
mit besonderer Berücksichtigung der
Frage des Hospitalismus**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans Pawlak
Dortmund

München 1963

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Oberarzt Dr. W. GRILL

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. ZENKER

Dekan: Prof. Dr. R. BACHMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 21.10.1963

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	5
B. Antibiotika in der Chirurgie	5
C. Der Hospitalismus in der Chirurgie	18
D. Die Untersuchungsergebnisse bei der Heilung antibiotikabehandelter Wunden in der Chirurgischen Klinik der Universität München	25
E. Die Resistenzentwicklung pathogener Mikroorganismen in den Jahren 1956 - 1962 an der Chirurgischen Klinik der Universität München	31
F. Literatur	51

A. EINLEITUNG

Im Jahre 1929 entdeckte A. FLEMING das Penicillin und leitete damit einen epochemachenden Abschnitt der gesamten Medizin ein. Trotz langer und intensiver Forschungsarbeiten konnte das Penicillin jedoch erst im Jahre 1940 von CHAIN und FLOREY erfolgreich angewandt werden. Zu den anfänglichen aufsehenerregenden Teilerfolgen gesellten sich später immer mehr Misserfolge und bis dahin unbekannte Nebenerscheinungen, wie Überempfindlichkeitsreaktionen, Wundheilungsstörungen und vor allem Keimresistenzen. Die rasche Zunahme resistenter Bakterienstämme führte schliesslich zu dem mit Recht so gefürchteten Hospitalismus und zwang zur Erforschung immer neuer Antibiotika.

Die fortschreitende und vielgestaltige Anwendung der Antibiotika hat die Therapie vieler Erkrankungen entscheidend geändert. Es liegt deshalb nahe, die kleine und mittlere Chirurgie in diese therapeutischen Möglichkeiten einzubeziehen. Aus diesen Gründen sollen die Konsequenzen, die sich aus der Antibiotikaaanwendung ergeben, auf dem Gebiet der chirurgischen Therapie näher betrachtet werden. Zum Vergleich werden die in der Literatur niedergelegten Erkenntnisse zum eigenen Krankengut in Beziehung gesetzt.

B. ANTIBIOTIKA IN DER CHIRURGIE

Die unabdingbare Voraussetzung einer Antibiotikawirkung ist der Kontakt mit dem Erreger. Bei allgemeiner enteraler oder parenteraler Verabreichung entscheiden deshalb die Durchblutungsverhältnisse am Ort der Infektion, bei den meisten chirurgischen Prozessen somit am eng umschriebenen Infektherd. Störungen der Durchblutung durch Traumen, arteriosklerotische oder diabetische Gefässveränderungen und Durchblutungsstörungen infolge lokaler oder cardialer venöser Stauung müssen deshalb die antibiotische Wirkung beeinträchtigen (KUEMMERLE 1960). Die gleichen Folgen sehen wir bei allen Vorgängen, die eine Abkapselung des Herdes von der Blutbahn bewirken, wie die Verstopfung kleinster zu- und abführender Gefässe durch Fibrin bei Staphylokokkeninfektionen, traumatisch oder hypoxisch entstandenen Nekrosen, eitrigen Gewebeeinschmelzungen, Hämatombildungen, Infarzierungen und Bildung fibröser oder osteosklerotischer Schichten. So kann eine in einem alten Herd neu aufflammende Osteomyelitis durch eine hochdosierte Penicillintherapie völlig unbeeinflussbar bleiben, obwohl der Erreger hochgradig penicillinempfindlich ist. Die in solchen Herden eingekapselten Keime vermehren sich ausserdem sehr oft in verlangsamtem Tempo, was bedeutet, dass die Voraussetzung für eine optimale Antibiotikawirkung, nämlich die aktive Zellteilung, schon deshalb nicht mehr

oder nur noch beschränkt vorhanden ist.

Hieraus ergibt sich nach übereinstimmender Ansicht (KUEMMERLE, SCHINK) die Konsequenz, dass die chirurgische Herdsanierung von ihrer ursprünglichen Bedeutung nichts eingebüsst hat, sondern für eine optimale Antibiotikawirkung geradezu unerlässlich ist. Bei lokaler Applikation müssen die Nekrosen entfernt, bei Einkapselung der Erreger in Membranen gegebenenfalls fibrinolytische Fermente wie Streptokinase und Trypsin verwandt werden.

Darüber hinaus ist das Verhalten des Wirtsorganismus für die Wirksamkeit der antibiotischen Behandlung von entscheidender Bedeutung. Da unter klinischen Verhältnissen die Antibiotika zumeist nur eine bakteriostatische Wirkung haben, hängt die endgültige Vernichtung der Erreger von den körpereigenen Abwehrstoffen ab. Diese wiederum können durch viele Faktoren geschwächt werden. Während man zunächst im Vertrauen auf die antibiotische Therapie diese Gegebenheiten ausser acht liess, ist man nun zu der Überzeugung gekommen, dass die natürliche Widerstandskraft des Organismus durch bewährte lokale Massnahmen und geeignete Allgemeintherapie so gestärkt werden muss, als wenn hiervon allein der Erfolg abhinge.

Von besonderem Interesse für den Chirurgen sind die Verhältnisse beim Schock. Die Infektabwehr des Patienten ist in diesem Zustand stark reduziert. Die Verabreichung von Antibiotika beim experimentellen hämorrhagischen Schock setzt die akute Sterblichkeit von 80% auf 10% herab und verlängert - auch beim Strangulationsileus - die Überlebenszeit der Versuchstiere. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass im traumatischen wie im hämorrhagischen Schock therapeutisch wirksame Blutspiegel der Antibiotika auch bei parenteraler Verabreichung z. T. nur verzögert erreicht werden. Andererseits halten die Blutkonzentrationen länger an, solange die Nierenfunktion beeinträchtigt ist.

Bei der Verbrennungsbehandlung hat sich gezeigt, dass die Antibiotika keine allein ausreichende, wohl aber unterstützende Wirkung vor allem bei der Behandlung drittgradiger Verbrennungen haben. Es wird dabei darauf abgezielt, möglichst rasch Wundverhältnisse zu erreichen, die eine plastische Deckung der verbrannten Stellen ermöglichen. Im übrigen stehen die Schockbekämpfung, die Regelung der Nierenfunktion und die Beachtung einer strengen Asepsis im Vordergrund. Die Verbrennung dritten Grades ist nur in sehr beschränktem Masse der antibiotischen Behandlung zugänglich, da das Antibiotikum wegen der grossen Gewebsdefekte nicht mit genügend hoher Konzentration im Wundgebiet auftritt.

Die lokale Antibiotikabehandlung ist, wie wir später sehen werden, in ihrer Wirkung und Zweckmässigkeit sehr umstritten. Grundsätzlich sollten nur solche Antibiotika verwendet werden, welche bei lokaler Anwendung nicht sensibilisieren, selten allgemein verabreicht werden und bei bakterizider Wirkung ein möglichst breites Spektrum besitzen. Bei der drittgradigen Verbrennungs-

wunde gelingt es übrigens mit keiner lokalen oder allgemeinen antibiotischen oder chemotherapeutischen Behandlung, die Infektion über die dritte bis vierte Woche hinaus zu verzögern. Die Lokalbehandlung ist vor allem in dem Zeitraum zwischen operativem Debridement der Wunde und plastischer Deckung des Hautdefekts von grossem Wert.

Eine besondere Gefahr bildet auch die Verschleierung chirurgischer Krankheitsbilder durch die Anwendung von Antibiotika. So können im Vertrauen auf die Wirkung der antibiotischen Therapie unter Umständen eine rechtzeitige Operation versäumt bzw. postoperative Komplikationen verkannt werden. Zwischen den Extremen einer klaren Indikation zur sofortigen antibiotischen Behandlung, z.B. bei der akuten hämatogenen Osteomyelitis und der ebenso strengen Kontraindikation, z.B. bei der akuten Appendizitis, gibt es, wie KUEMMERLE sagt, zahlreiche unklare Situationen, deren Beurteilung auch durch den Erfahrenen sich retrospektiv manchmal als unzutreffend erweisen wird. Der einzige Ausweg aus dieser Lage besteht in einer gründlichen Untersuchung mit möglichst genauer Diagnose vor Therapiebeginn und in der sorgfältigen Überwachung des Verlaufs.

Die routinemässige postoperative Antibiotikaphylaxe lehnt auch dieser Autor ab, da durch sie die Häufigkeit von Wundinfektionen nicht reduziert, sondern eher vermehrt worden ist. Die larvierte Entwicklung dieser Infekte, d.h. ein Krankheitsverlauf ohne Fieber oder Leukozytose, nur mit einer geringen Rötung und Infiltration des Wundgebietes, ist ausserdem nach Antibiotikagabe etwa viermal häufiger als ohne Verabreichung dieser Mittel. Noch unübersichtlicher werden die Verhältnisse bei gleichzeitiger Verabreichung von Nebennierenrindenhormonen.

In einem Aufsatz über die Wandlungen der Grundlagen des operativen Handelns wies ZENKER (1958) darauf hin, dass die Chirurgie eine entsprechende Wandlung ihrer Grundlagen durch die Entdeckung der Chemotherapeutika und der Antibiotika erfahren hat. Er betonte aber zugleich, dass diese Hilfsmittel die Wundeiterungen und die septische Chirurgie wohl einzuengen, nicht aber auszumerzen vermocht haben. Der Hospitalismus, über den später noch eingehend zu berichten sein wird, erscheint auch hier als eine der bedenklichsten Nebenerscheinungen der modernen Antibiotikatherapie. Als Gegenmassnahme verlangt ZENKER eine Beschränkung der Antibiotika in der täglichen Praxis auf das unbedingt notwendige Mass und die Vermeidung gleichzeitiger Verabreichung bestimmter anderer Medikamente, z.B. von Nebennierenrindenhormonen, welche die natürlichen Abwehrmassnahmen des Organismus, insbesondere des Mesenchyms bremsen. Ausserdem tritt er für eine Neugestaltung der Operationsabteilungen und für eine Neuorganisation der Bekämpfung der Infektionsmöglichkeiten im Operationssaal ein.

Zwei grosse Statistiken zeigen, dass die prophylaktische postoperative

Anwendung von Antibiotika keineswegs zu dem erwarteten Rückgang der Wundheilungsstörungen führt. So wiesen SANCHEZ-UBEDA und Mitarb. (1958) bei insgesamt 511 Fällen, von denen 359 einer "sauberen" Operation unterzogen wurden, bei 5,6% der mit Antibiotika behandelten Patienten Wundheilungsstörungen in Form von Infektionen nach. Bei den übrigen, nicht mit Antibiotika behandelten Patienten, traten diese nur in 4,4% der Fälle auf. Bei 152 weiteren Patienten handelte es sich um eine sogenannte "schmutzige" Operation. Bei 14,3% der mit Antibiotika behandelten Patienten traten hier Wundheilungsstörungen auf, während es bei denen ohne Antibiotikabehandlung 14,6% waren.

Aus einer anderen Statistik, welche insgesamt 1007 Fälle umfasst (BARNES 1959), geht hervor, dass 11,4% der 449 prophylaktisch mit Antibiotika behandelten Patienten Wundheilungsstörungen aufwiesen, während es bei den 558 ohne Antibiotikabehandlung gebliebenen Patienten nur in 9,8% der Fälle zu Komplikationen im Heilverlauf kam. Diese Beispiele zeigen wohl eindeutig, dass eine postoperative Antibiotikaphylaxe keineswegs den erhofften Erfolg garantiert und zweckmässig ist, da Störungen in der Wundheilung nicht verhindert werden können. Dieses Problem hängt eng mit der Frage des noch zu behandelnden "Hospitalismus" zusammen.

Bei der Vielschichtigkeit des Problems ist es nicht verwunderlich, dass auch gegenteilige Stimmen laut werden. So glaubt FORBES (1961) beweisen zu können, dass beispielsweise die lokale prophylaktische Anwendung von Antibiotika die Infektionsrate sehr wohl stark vermindern kann. Die jährliche Infektionsrate fiel nach seinen Untersuchungen von 6,7% im Jahre 1957 auf 1,8% im Jahre 1960. Der Verfasser führt dies auf die Anwendung eines Neomycin, Bacitracin und Polymyxin B - Gemisches zurück, welches mehrmals während einer Operation in die Wunde gesprayed wurde. (Polybactrin, Handelsname der Fa. Calmic Ltd., Crewe, Cheshire). Die Infektionsrate bei über 1000 so behandelten Operationswunden betrug nur 1,2% im Gegensatz zu 4,3% der nicht auf diese Weise behandelten. Der Verfasser weist weiter darauf hin, dass die Operationen, welche eine Infektion nach sich zogen, im Durchschnitt 10 Minuten länger dauerten als die nicht infizierten und dass die infizierten Patienten im Durchschnitt 9 Jahre älter waren als solche, deren Wunden ohne Störungen abheilten.

Dagegen bringt SCHINK (1960) mit Entschiedenheit zum Ausdruck, dass eine exakte Wundversorgung wichtiger als der Schutz durch antibiotische Mittel ist. Die exakte Wundversorgung kann durch keine andere Massnahme ersetzt werden. Bei absoluter Indikation zur Anwendung eines Antibiotikum sollte nur ein solches mit breitem Wirkungsspektrum verwendet werden. Von der lokalen Applikation wird gänzlich abgeraten, da alle lokalen Faktoren vermieden werden müssen, welche eine Gewebsfibrose begünstigen.

In einem zusammenfassenden Referat über Antibiotika in der Chirurgie gibt ALLGÖWER (1958) einen kritischen Überblick über die Situation der Anti-

biotika-Therapie. Er geht dabei im einzelnen auf die Behandlung und Prognose einiger chirurgischer Krankheitsbilder ein.

Bei der Darstellung des Gasbrandes weist er darauf hin, dass die Diagnose und Therapie dieser seltenen Komplikation ungewöhnliche Schwierigkeiten bereiten kann. Vor allem ist hier die Differentialdiagnose zwischen gashaltiger Phlegmone und eigentlichem Gasbrand wichtig. Bei ersterer: Geringe Allgemeinsymptome, früh auftretende Krepitation im erkrankten Gewebe, keine Muskelbeteiligung. Bei letzterem: Schlechter Allgemeinzustand, spät auftretende Krepitation und Muskelbeteiligung. Beim eigentlichen Gasbrand erfordert die Therapie sehr hohe Dosen von Penicillin und zwar bis zu 100 000 000 E intravenös pro die. Dies allein aber bietet noch keinen sicheren Schutz, so dass die chirurgische Exzision dringend indiziert ist. Auch bei der Gasphlegmone ist die Inzision angezeigt, wobei ausserdem 2 000 000 E Penicillin und 1-2 g Streptomycin verabreicht werden.

Von einer generellen Behandlung von Furunkulosen mit Antibiotika rät ALLGÖWER entschieden ab, da sie in ihrem Verlauf weder durch lokale noch allgemeine Applikation dieser Mittel beeinflusst werden können. Er fordert dagegen allgemeine Massnahmen, wie absolute Sauberkeit, Arbeitsaussetzung und Ruhe. Nur bei Andauern von Rezidiven hält er nach Testung der Keime eine gezielte und energische Antibiotikabehandlung für angezeigt.

Als verhältnismässig aussichtsreich erscheint die Behandlung des Erysipels und der Phlegmonen; bei letzterer ist wegen der eitrigen Einschmelzung häufig eine kombinierte chirurgische und antibiotische Behandlung erforderlich.

Für subkutane und subungale Panaritien wird zunächst die ausschliessliche Antibiotikatherapie empfohlen, deren Erfolg jedoch innerhalb von Stunden deutlich werden muss. Tritt dieser nicht in der angegebenen Zeit ein, so ist eine Inzision nicht zu umgehen. Beim Panaritium tendinosum befürwortet der Verfasser eine lokale Antibiotikaspülung der Sehnenscheide mit etwa 5-10 cm³ einer lokalen Penicillin-Streptomycin-Lösung. Beim Panaritium ossale ist jedoch eine chirurgische Hersanierung von vornherein unumgänglich notwendig.

Einer allgemeinen, unkritischen lokalen Anwendung von Antibiotika steht der Verfasser sehr skeptisch gegenüber. Wenn man sich dennoch zu dieser Anwendungsart entschliesst, so ist die strenge Beachtung zweier Schädigungsmöglichkeiten von wesentlicher Bedeutung; die Vermeidung gewebstoxischer Antibiotikakonzentrationen und die Verhütung mechanischer Beeinträchtigung der Zirkulation durch Injektion grosser Flüssigkeitsmengen unter starkem Druck.

Die Wirkung der Antibiotika bei infizierten Wunden wird vom Verfasser als sehr unsicher angesehen. Zumindest müsse in diesem Falle die Antibiotikatherapie mit der Applikation nekrolytischer Fermentlösung kombiniert werden.

- Die prophylaktische Anwendung der Antibiotika bei sogenannten sauberen

Operationen sei strikt zu unterlassen.

Trotz vorsichtiger und zum Teil überaus skeptischer Wertung der Erfolge der Antibiotikatherapie hält ALLGÖWER bei einigen Krankheitsbildern eine allgemeine Antibiotikaverabreichung von Anbeginn für indiziert. Hierzu zählt er drohende und manifeste Schockzustände wegen der mit diesen Zuständen verbundenen geringeren Infektionsabwehr und der höheren Toxinempfindlichkeit. Weiterhin grössere Gelegenheitswunden, vor allem dann, wenn sie Gewebe mit reduzierter Zirkulation enthalten oder wenn sie stark verschmutzt waren. Auch offene Frakturen und Operationen in einem normalerweise keimhaltigen Gebiet mit der Möglichkeit der Keimverschleppung gehören zu den von ALLGÖWER angegebenen Indikationsgebieten. Schliesslich gehören dazu Notfalloperationen bei bestehenden anderweitigen Infekten, z.B. Furunkel, Tonsillitiden und Endokarditiden; auch bei Trägern von frischen Dauerkathedern empfiehlt der Autor die generelle Anwendung von Antibiotika. - Beim Schock hält er die perorale Verabreichung einer Stossdosis von 2 g eines Breitbandantibiotikum sowie die intravenöse Injektion von 2-10 Mill. E Penicillin und 1-2 g Streptomycin in Thenatform für angezeigt. Die perorale Chemotherapie kann bei dieser Behandlungsweise nach 1-2 Tagen abgesetzt werden, während die parenterale je nach klinischem Verlauf weiterzuführen ist.

In einer abschliessenden Beurteilung der Situation der Chemotherapie betont ALLGÖWER, dass wir trotz mancher unangenehmer Nebenwirkungen mit "besonnenem Optimismus" in die Zukunft blicken dürfen, dass aber andererseits grösster Wert auf die Erforschung der natürlichen Abwehrmechanismen des Organismus gelegt werden muss. So habe z.B. die Entdeckung des Properdinsystems im Serum durch Pillemer beweisen, dass die klassischen Antikörper nur eines von vielen Abwehrsystemen des Körpers darstellen. Das Properdin lässt sich aus dem Serum in hoher Reinheit darstellen und der Properdingehalt des Serum erscheint eng verbunden mit der Infektanfälligkeit, dem Widerstand gegen verschiedene Schockarten und der Anfälligkeit gegen Strahlenschäden. Das Properdin hat auch bakterizide Wirkung und erinnert damit an die Haupteigenschaften der Antibiotika.

Die Behandlung der Gelegenheitsverletzung mit Antibiotika interessiert die Chirurgie in hohem Mass. FUSS hat sich in verschiedenen Aufsätzen (1953, 1958, 1959) mit der Therapie der Gelegenheitsverletzung beschäftigt und kommt nach eingehenden und umfangreichen Untersuchungen zu der Auffassung, dass eine generelle Anwendung von Antibiotika bei der Bagatellverletzung abzulehnen ist. Auch er bezeichnet die chirurgische Wundversorgung als die Methode der Wahl. Durch die Wundausschneidung werden die zwei Hauptursachen einer Wundinfektion weitgehend beseitigt, nämlich die eingedrungenen Keime sowie die gequetschten Gewebsteile und bereits entstandenen Nekrosen, welche einen überaus günstigen Nährboden für nachträglich sich entwickelnde Infektionen

darstellen. Bei dieser Behandlung treten Wundheilungsstörungen, wie aus umfangreichen statistischen Untersuchungen zu ersehen ist, in 10,08 % aller Fälle auf. Dass die operative Wundversorgung der alleinigen Behandlung mit Antibiotika überlegen ist, geht schon deutlich daraus hervor, dass eine Beseitigung von Gewebstrümmern und Nekrosen auf diese Weise nicht möglich und somit das Auftreten einer späteren Infektion wesentlich wahrscheinlicher ist. Der Verfasser ist weiterhin der Ansicht, dass der Rest von Infektionen, der nach einer exakten chirurgischen Wundversorgung zurückbleibt und Störungen des Heilverlaufs verursacht, auch durch die Anwendung von Antibiotika nicht beseitigt werden kann. Nur unter ganz besonderen Voraussetzungen, z.B. bei der Unmöglichkeit einer radikalen Wundexzision wegen der Gefahr einer Gefäß- oder Nervenläsion sowie beim Vorliegen von sehr virulenten Infektionen hält FUSS eine zusätzliche Therapie mit Antibiotika für indiziert.

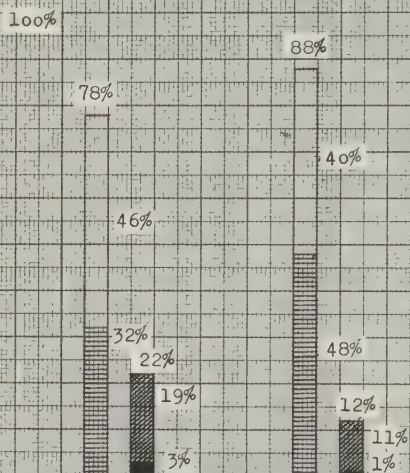
Der Autor nennt folgende Gründe für das Versagen der Antibiotikatherapie in Bezug auf den lokalen Heilverlauf der exzidierten Gelegenheitswunde: Änderung der physikalischen Konstanten (pH) und Fremdkörpergranulome bei der Puderbehandlung, weiterhin Gerinnungshemmungen mit Bildung kleiner Hämatome, Erhöhung der Kapillarpermeabilität. Die zeitliche Verschiebung des Ausbruchs der Infektion, d.h. das gehäufte Auftreten nachträglicher Infektionen erklärt er damit, dass es in den meisten Fällen nur zur Bakteriostase und nicht zur Bakterizidie kommt. Hinzu kommt noch, dass ja nur in den wenigsten Fällen eine gezielte Therapie nach vorhergehender Testung möglich ist.

Ist aus den oben genannten zwingenden Gründen eine zusätzliche Antibiotikatherapie indiziert, so fordert der Autor die genaueste Beachtung dreier Forderungen: Anwendung von Breitspektrumantibiotika, intensive und genügend lang dauernde Applikation sowie einfache Anwendungsweise - möglichst peroral - und gute Verträglichkeit ohne Nebenwirkungen. - Es sei noch darauf hingewiesen, dass auch die Gefahr des Tetanus durch die chirurgische Wundausschneidung weitgehend beseitigt wird.

FUSS hat den Heilverlauf bei 300 chirurgisch versorgten Gelegenheitswunden mit und ohne Antibiotika-Strossprophylaxe beobachtet.

Der geringen Abnahme der Infektionen steht die relativ hohe Zunahme der aseptischen Störungen gegenüber. Hinzu kommt noch, dass auch die Heildauer durch die zusätzliche Anwendung der Antibiotika nicht im Sinne einer Verkürzung beeinflusst wird.

Siehe das nachfolgende Diagramm.



ohne Prophylaxe mit Penicillin
(Darstellung nach FUSS)

pp. Heilung

geringe Infektion

aseptische Störung

schwere Infektion

KUNZ (1956) beschäftigt sich in einem Artikel ebenfalls mit der Frage der Anwendung der Antibiotika in der Chirurgie. Er weist zunächst darauf hin, dass dieselben einen sehr grossen Einfluss auf die Fortentwicklung der Thorax- und Dickdarmchirurgie gehabt haben. Daneben sind die Erfolge der Antibiotikatherapie bei der akuten Osteomyelitis und der Pneumokokkenperitonitis von hervorragender Bedeutung. Am eigenen Krankengut des Verfassers ist es gelungen, die Todesursache "pyogene Infektion" von 15% der Todesfälle auf 3,7% zu senken. Die Peritonitis ist von der ersten an die fünfte Stelle gerückt und die Zahl der postoperativen Pneumonien als Todesursache erheblich zurückgegangen.

Aber auch KUNZ sieht neben den Erfolgen die Nachteile und Schäden, welche die Antibiotikatherapie mit sich gebracht hat. Er nennt 39 Überempfindlichkeitsreaktionen (nach MARCHIONINI und GÖTZ) und weist besonders auf die Möglichkeit der Nierenschädigung sowie die Zunahme der Thrombosen und Lungenembolien in ihrem möglichen Zusammenhang mit der Antibiotikabehandlung hin.

Auch er befürwortet die exakte Wundausschneidung und sieht die Anwendung antibiotischer Präparate nur dann indiziert, wenn es sich um besonders infektionsgefährdete Wunden handelt oder wenn der Wundausschneidung technische Grenzen gesetzt sind. Die routinemässige prophylaktische Anwendung lehnt auch er ab. Als besonders unverantwortlich bezeichnet er es, die Regeln der Asepsis im Vertrauen auf die schützende Wirkung der Antibiotika zu vernachlässigen oder gar, wie DOGLIOTTI empfohlen hat, im "Penicillinnebel" zu operieren.

HASSLINGER (1960) steht der Anwendung der Antibiotika in der Chirurgie ebenfalls sehr ablehnend gegenüber. Bei vielen Operationen der aseptischen Chirurgie hält er eine antibiotische Prophylaxe für weitgehend überflüssig. Auch eine primär exakte Wundversorgung nach Unfällen erfordere a priori keineswegs eine antibiotische Behandlung, selbst nicht bei der Behandlung grosser Wundflächen. Als die "Sieben Sünden der Antibiotika" bezeichnet er (nach DENNIG) die toxische Wirkung, die Allergisierung, die Resistenzbildung, die Vernichtung der normalen Bakterienflora, die Minderung der Immunität, die Verschleierung des Krankheitsbildes und den hohen Preis.

Die immer augenscheinlicher werdenden unerfreulichen Nebenwirkungen der Antibiotika veranlassten die Erarbeitung bestimmter Richtlinien für die Anwendung dieser Präparate. So verlangt BAUMGARTNER (1955) die Beachtung folgender Forderungen:

1. Vermeiden der Anwendung von antibiotisch wirksamen Wundsalben, Streupudern und Lutschtabletten.

2. Keine Antibiotikatherapie bei allen Erkrankungen, bei denen man bisher ohne Antibiotikaaanwendung zu einer sicheren und raschen Heilung gelangt ist.
3. Bei allen streng aseptischen Operationen keine prophylaktische Anwendung von antibiotischen Präparaten. Hier bedeute die Anwendung der Antibiotika keinen Fortschritt, sondern einen Rücktritt in die Zeit der Antisepsis.
4. Ausser bei lebensbedrohlichen Zuständen Unterlassung der Anwendung von Antibiotika vor Sicherstellung der Diagnose wegen der Gefahr der Verschleierung des Krankheitsbildes.
5. Anwendung der Antibiotika nach Möglichkeit erst nach vorangegangener Testung. Verwendung von Breitspektrumantibiotika nur in besonders ausgewählten Fällen.
6. Verabreichung von genügend hohen Dosen über eine ausreichend lange Zeit, bis nicht nur die bedrohlichen Anfangerscheinungen aufhören, sondern bis auch objektiv keine Krankheitszeichen mehr festgestellt werden können.

Natürlich bemüht sich die pharmazeutische Industrie ständig, antibiotische Präparate mit möglichst geringen Nebenwirkungen auf den Markt zu bringen. So berichten ALBRECHT (1958) und GERMANN (1959) über ihre Erfahrungen mit dem Breitspektrumantibiotikum ^R, einem Präparat, welches der Tetracyclingruppe angehört. Sie sahen hierbei die Nebenwirkungen im allgemeinen reduziert. GERMANN behandelte 219 Patienten und sah in keinem Fall eine Leberschädigung, sondern im Gegenteil regelmässig eine Besserung des Leberzustandes, wenn eine gleichzeitig bestehende Cholangiolitis als Ursache anzusehen war und durch das Antibiotikum zur Ausheilung gebracht wurde. Auch eine Nierenschädigung konnte der Autor in keinem Falle beobachten. Positive Reduktionsproben im Urin unter Reverin-Medikation bedeuten keine Ausscheidung von Zucker im Urin, sondern sind durch das ausgeschiedene Tetracyclin bedingt.

Die allergischen Nebenwirkungen sind ebenfalls auf ein ganz geringes Mass zurückgegangen. Der Autor gibt an, dass nach einer Sammelstatistik aus über 800 Krankenhäusern mit fast 200 000 Betten im Verlauf von 4 Jahren 809 schwere anaphylaktische Reaktionen durch Antibiotika festgestellt wurden. Von diesen waren 793 durch Penicillin-Präparate hervorgerufen; 72 Zwischenfälle, das sind 9%, verliefen tödlich. Auf Tetracycline wurden nur in zwei Fällen allergische Reaktionen gesehen, von denen keiner tödlich ausging.

Neurotoxische Nebenwirkungen sind bei Tetracyclin-Präparaten überhaupt nicht zu erwarten. Angefertigte Elektroencephalogramme zeigten keine pathologischen Befunde. Nur in einem Fall sah der Autor eine Minute nach i. v. Injektion von Reverin eine geringgradige Alphawellenaktivierung, die nach

10 Minuten wieder völlig abgeklungen war.

Auch Venenreizungen und Thrombophlebitiden traten nicht auf. Kollapser-scheinungen und Blutdruckabfall kommen gelegentlich vor, wenn 10 cm^3 innerhalb von Sekunden gespritzt werden. Bei Einhalten einer Injektionszeit von einer Minute traten solche Zwischenfälle nicht auf.

Bei peripherer feuchter Gangrän mit Lymphangitis injizierte GERMANN das Reverin in die Arteria femoralis, um so eine möglichst hohe Konzentration des Antibiotikum in dem schlecht durchbluteten Gewebe zu erzielen. Auch diese Applikationsart wurde gut vertragen. Die Patienten gaben nur an, wie bei fast allen intraarteriell injizierten Medikamenten, ein leichtes Hitzegefühl oder Brennen im Gefäßverlauf zu verspüren.

HÄBLER (1953) untersuchte das spezielle Problem des Zusammenhangs von Antibiotika und Indikation zur operativen Frakturbehandlung. Er kam zu dem eindeutigen Ergebnis, dass die Anwendung der Antibiotika keine Erweiterung der Indikation erlaubt. Es zeigte sich zwar, dass bei frischen geschlossenen Brüchen nach Marknagelungen und sonstigen Osteosynthesen unter dem Schutz der Antibiotika häufiger störungslose Heilungen erfolgen, dass aber die Differenz von 1-2% bei einer durchschnittlichen Heilungsquote von 90% zu gering ist, um daraus eine Berechtigung zur Erweiterung der Indikation abzuleiten. Bei veralteten Brüchen findet man die gleichen Verhältnisse. Auch bei Anwendung von Antibiotika betragen die Wundheilungsstörungen nicht unter 90% und das entspricht den Sammelstatistiken aus der Zeit vor 1938. Es lässt sich also kein wirksamer Schutz vor einer Infektion bei der Operation primär aseptischer Brüche durch die Antibiotika feststellen.

Auffallend hoch ist die Zahl der Wundstörungen bei Marknagelungen veralteter Brüche. Hierbei wiederum stehen die Unterschenkelbrüche an erster Stelle. Bei ihnen übersteigen die Störungen auch mit Antibiotikaschutz 25%. Daher erscheint diesem Verfasser die Marknagelung beim veralteten Unterschenkelbruch grundsätzlich kontraindiziert; ebenso schwierig ist die Indikation beim Ober- und Unterarmbruch zu stellen. Ein sicherer Vorteil gegenüber anderen Methoden ist nur bei veralteter Oberschenkelfraktur zu erwarten. Insgesamt können die Antibiotika auch auf diesem speziellen Gebiet die Indikation nicht erweitern.

Vergleichende Tabelle zwischen gedeckten und offenen Marknagelungen, sowie anderen Osteosynthesen mit und ohne Antibiotikaschutz (nach HÄBER).

	Gesamtzahl	Störungslose Heilung in %
FrISChe geschlossene Brüche		
Gedeczte Marknagelung	1 276	96,1
Offene Marknagelung mit Antibiotikaschutz	753	89,9
ohne Antibiotikaschutz	694	89,3
Sonstige Osteosynthesen mit Antibiotikaschutz	1 532	90,8
ohne Antibiotikaschutz	1 655	89,0
Veraltete geschlossene Brüche		
Offene Marknagelung mit Antibiotikaschutz	236	82,6
ohne Antibiotikaschutz	215	80,9
Sonstige Osteosynthesen mit Antibiotikaschutz	242	90,3
ohne Antibiotikaschutz	296	87,7

CRONE-MÜNZEBROCK hat sich in einigen Aufsätzen (1954, 1955, 1956) insbesondere mit der lokalen Antibiotikatherapie bei Infektionen in der kleinen Chirurgie beschäftigt. Er fordert als Grundlage und Bedingung jeder lokalen Antibiotikaaanwendung eine exakte bakterielle Untersuchung und die Prüfung der Erregerempfindlichkeit. Die Vernachlässigung derartiger Untersuchungen wird als Unterlassungssünde gewertet.

Der Autor betont, dass es von grösster Bedeutung für den Erfolg einer Antibiotikatherapie ist, möglichst hohe Blut- und Gewebsspiegel am eigentlichen Ort der Infektion zu erreichen. Weder die perorale noch die parenterale Applikation gewährleisten dies nach seiner Ansicht, da der Konzentrationsabfall auf dem Wege vom Blut ins Gewebe sehr erheblich ist. Antibiotikahaltige Salben und Puder, die eine lokale Applikation erlauben, haben den Nachteil, dass sie nur bei ganz oberflächlichen Verletzungen mit einiger Aussicht auf Erfolg verwendet werden können, während die Ausschwemmung aus tiefer gelegenen Infektherden zu schnell ist, um ausreichend bakterizide oder auch nur bakterio-statische Spiegel zu garantieren. Auch die Umspritzung des Infektherdes mit einer Antibiotikallösung zeitigt keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Es kommt zu einer raschen Abflutung des Mittels aus dem Herd und ausserdem besteht da-

bei die Gefahr einer Keimverschleppung. Die Dauerberieselung nach Einlegen kleiner Drains in die Wundtaschen bzw. Abszesshöhlen hat sich als zu umständlich erwiesen.

Die pharmazeutische Industrie entwickelte sogenannte Presslinge für die lokale Antibiotikatherapie. Die vom Verfasser verwendeten Leukocillasekegel enthalten 2000 E Penicillin G, 1000 E Streptomycin, 1000 E Dihydrostreptomycinsulfat und 0,25 E Trypsin. Das Trypsin bewirkt eine Abdaunung der Nekrosen und ausserdem zerstört es die von den Bakterien gebildete Hyaluronidase, die zur raschen Ausbreitung des Infektes in erheblichem Masse beiträgt. Die Leukocillasekegel bieten gegenüber den anderen lokal anwendbaren Antibiotikapräparaten einige beachtenswerte Vorteile. Die Kegel lassen sich verhältnismässig leicht an den Ort der Entzündung heranbringen und gewährleisten lokal, selbst in tiefen Wunden, eine hohe Antibiotikakonzentration. Die Kegel lösen sich innerhalb von 2-4 Stunden nach Einlegen auf. Eine Ausschwemmung nach aussen ist kaum zu befürchten. Wegen des um den Infektionsherd bestehenden Leukozytenwalles geht die Abflutung des Antibiotikum nur langsam vor sich. Somit erreicht man einen konstanten und innigen Kontakt zwischen Erreger und Antibiotikum.

Nach Ansicht des Verfassers ist die Wirkungsbreite der Leukocillasekegel durch die Kombination von Penicillin und Streptomycin unter Zusatz von Trypsin als optimal zu bezeichnen. Ihre Löslichkeit in Sekreten ist gut und toxische Wirkungen sind nicht zu erwarten. Bei über 500 behandelten Fällen sind keine Sensibilitätsstörungen beobachtet worden. Auch eine Resistenzzunahme, insbesondere der Staphylokokken, fand, wie eigene Untersuchungen des Verfassers zeigten, nicht statt.

ACHAUSEN (1957, 1961) beschäftigte sich ebenfalls mit der lokalen Antibiotikatherapie. Bei seinen Überlegungen ging er davon aus, dass die lokale Applikation die beste Möglichkeit zur Erreichung optimal hoher Gewebsspiegel am Ort der Entzündung bietet. Er verwendete bei seinen Tierversuchen das Lokalanthibiotikum Nebactin, eine Kombination von Neomycin und Bacitracin. Neben befriedigenden Erfolgen sah auch er bedenkliche Nebenerscheinungen, wie Schädigung des Muskelgewebes, entzündlich-hämorrhagische Reaktionen bei der Einbringung in geschlossene Wunden und peritoneale Reizerscheinungen bei der Verwendung des Präparates in der Bauchhöhle.

Einige Aussicht auf Erfolg der antibiotischen Therapie verspricht nach Angabe des Verfassers die antibiotische Plombierung osteomyelitischer Knochenherde. Die parenterale antibiotische Therapie bleibt bei der chronischen Osteomyelitis erfahrungsgemäss erfolglos. Die Ausfüllung des Herdes mit Nebacetin nach einfacher Trepanation und Ausräumung mit dem scharfen Löffel, sollte jedoch nur in Fällen mit nicht zu grossen, deutlich abgegrenzten und übersichtlichen osteomyelitischen Knochenhöhlen Verwendung finden. Gute Weichteildeckung des Knochens ist eine weitere wichtige Voraussetzung. Von 11 Fällen

die von AXHAUSEN in dieser Weise seit 1956 behandelt wurden, entsprechen 9 dieser Indikationsstellung. Sie sind seither geheilt.

LEBEDOWITSCH (1935) sah gute Ergebnisse bei der Behandlung der Sehnenscheidenphlegmone mittels Durchspülung der Sehnenscheide mit Penicillin.

Die eitrige Parotitis stellt nach einer Statistik von SONNTAG aus dem Jahre 1950 eine in 1‰ der Fälle auftretende postoperative Komplikation dar, die fast immer als ein Signum mali ominis angesehen wird. Die Behandlung erfolgte bisher ausschliesslich physikalisch oder chirurgisch. Die parenterale oder perorale Medikation von Antibiotika blieb fast immer wirkungslos, da sich am Ort der Entzündung, also in der Parotis, keine genügend hohen Gewebsspiegel erreichen liessen. BEYER und TAUSCHWITZ (1960) sahen nun sehr gute Ergebnisse bei der intrakanalikulären Applikation von Antibiotika. Das Medikament wird hierbei mit einer biegsamen Tränengangskanüle aus Silber oder Bronze in den Ductus salivarius injiziert. Röntgenologische Untersuchungen ergaben, dass sich das Antibiotikum genügend weit im Gangsystem der Parotis verbreitet.

Wie aus den Darstellungen zur Frage der Applikation der Antibiotika in der Chirurgie zu ersehen ist, kann ihre Anwendung auf diesem Gebiet keineswegs eindeutig umschrieben werden. Während einige Autoren beispielsweise von der lokalen Anwendung gänzlich abraten (SCHINK), verwendeten andere die Antibiotika auch lokal mit grossem Erfolg (CRONE-MÜNZEBOCK). Dasselbe gilt von der prophylaktischen Verwendung bei aseptischen Operationen.

Alle Autoren sind sich jedoch einig in der Warnung vor einer kritiklosen und ungezielten Anwendung dieser Mittel, welche in der Vergangenheit zu der immer stärker zunehmenden Antibiotikaresistenz der Erreger geführt hat. Nur eine streng gezielte Behandlung mit optimalen Dosen kann zu einer Besserung der augenblicklichen Verhältnisse führen.

Zu welch unerfreulichen Verhältnissen die bisherige Handhabung dieser so überaus wertvollen Medikamente geführt hat, soll im folgenden Abschnitt dargelegt werden.

C. DER HOSPITALISMUS IN DER CHIRURGIE

Das Problem des Hospitalismus ist aus der vorbakteriologischen Zeit geläufig. Der "klassische Hospitalismus" umfasste Krankheitsbilder wie das Wochenbettfieber, das Erysipel, die Pyämie, den Gasbrand und den Tetanus mit einer Letalität bis zu 90 %. Die Fortschritte der Bakteriologie, die Einführung der Antisepsis und der Asepsis, sowie allgemeine hygienische Massnahmen konnten den "klassischen Hospitalismus" weitgehend überwinden.

Der "neue Hospitalismus" ist praktisch ausschliesslich ein Infektionsproblem. Zwar sind die pyogenen Infektionen in der Chirurgie seit dem Beginn der antibiotischen Ära als Todesursache von der dritten an die achte Stelle gerückt,

doch haben die Antibiotika das Problem der Krankenhausinfektionen eher kompliziert als gelöst (KUEMMERLE, 1960). Der moderne Hospitalismus ist vornehmlich ein Problem operativ tätiger Abteilungen, denn die Durchtrennung von Haut und Schleimhäuten bei jedem chirurgischen Eingriff und die Schwächung der körpereigenen Abwehrkräfte durch die Operationstrauma begünstigen eine Infektion in hohem Masse.

Der ursprüngliche Anteil resistenter Stämme ist bei den meisten Bakterien sehr gering; er beträgt etwa 10^{-6} bis 10^{-8} . Das Auftreten neuer resistenter Stämme wird heute allgemein als die Folge sprunghafter und nicht, wie man bisher vermutet hatte, langsam fortschreitender Mutationsvorgänge angesehen. Dabei hängt die Geschwindigkeit einer sich ausbildenden Resistenz von der Proliferationsgeschwindigkeit, von der Anzahl und der Art der Bakterien, sowie der antimikrobiellen Substanz ab. Die selektive Wirkung eines Antibiotikum führt also innerhalb sensibler Keime mit vereinzelt resistenten Mutanten zu einer Auswahl der resistenten Erreger, deren Überlegen und Vermehrung schliesslich zu immer weitergehender Resistenz führt. Die Resistenz eines Stammes bleibt nach Absetzen des resistenzerzeugenden Mittels fast immer erhalten. Auf diese Weise kommt es zu einer schnell fortschreitenden Zunahme resistenter Stämme in einem normalerweise stark mit Erregern besiedelten Milieu, wie es Krankenhäuser und Kliniken darstellen.

So findet man trotz aller Vorsichtsmassnahmen bei sogenannten aseptischen Operationen Wundheilungsstörungen immer noch in durchschnittlich 4-9%, wobei es sich grösstenteils um Wundinfekte handelt. Unter ihnen sind per- und postoperative Infekte sauberer Operationswunden heute zu 75-90% durch Staphylokokken bedingt.

Nur eine streng gezielte Antibiotikatherapie kann mithelfen, die Gefahren einer immer weiter fortschreitenden Resistenzbildung der Erreger zu verhindern. Ein besonderes Problem stellt hierbei bereits die Methodik der Resistenzbestimmung dar.

So sandte CRONE-MÜNZEBROCK (1957) an elf verschiedene Untersuchungsämter Proben des gleichen Staphylokokkenstammes zur Resistenzbestimmung. Die Untersuchungsergebnisse variierten ausserordentlich stark. Diese Befunde verdeutlichen die Problematik der Resistenzbestimmung überaus gut. Verschiedene Arten der Testung, der Antibiotikakonzentrationen und deren Aufbewahrung bringen grosse Unsicherheitsfaktoren in die Bestimmungen. Die zunehmende Erregerresistenz beruht also keineswegs allein auf einer selektiven Auswahl resistenter Keime, sondern ebenfalls auf erheblichen Fehlerbreiten bei den Resistenzbestimmungen. Nicht die Entwicklung neuer Antibiotika allein ist der richtige Weg zur Bekämpfung der zunehmenden Resistenz, sondern es ist ebenso wichtig, die Testmethoden weiter auszubauen, um so dem Kliniker eine möglichst optimale Dosierung und eine streng gezielte Therapie empfehlen

zu können. Die WORLD-HEALTH-ORGANISATION veröffentliche im Jahre 1961 Richtlinien für die Standardisierung der Testmethoden zur Antibiotikaempfindlichkeit der Erreger. Es wäre überhaupt wünschenswert, wenn es in Deutschland zu einer generellen Normung der Hemmkonzentration der Antibiotika und der eigentlichen Testmethoden kommen würde.

Nur so können mit einiger Sicherheit immer bakterizide und nicht nur bakteriostatische Blut- und Gewebsspiegel erreicht werden. Es ist bekannt, dass als resistent bezeichnete Stämme bei sehr hoher Dosierung einwandfrei vernichtet worden sind (CRONE-MÜNZEBROCK, 1961).

Diese Tatsachen führen zu dem ungeklärten Phänomen der Keimpersistenz, d.h. dass trotz günstiger therapeutischer Voraussetzungen und Verhältnisse die volle Wirkung der Therapie, die endgültige Eliminierung der pathogenen Keime, ausbleibt (WASIELEWSKI, 1960). Dies zeigt sich durch ein erneutes Aufflammen des Infektes nach Absetzen des Medikaments, wobei die isolierten Stämme keine Virulenzminderung erkennen lassen. Versuchstiere, die nach dem Absetzen des Antibiotikums starben, erlagen einem endogenen Reinfekt mit dem nach wie vor gegen Antibiotika sensiblen Stamm. Sie starben also an dem während der Behandlung ruhenden Infekt. Dieses Phänomen wird als Keimpersistenz bezeichnet. Es scheint also durch die Aufrechterhaltung eines noch bakteriostatischen Blutspiegels -der zwar die Keimvermehrung und damit die Keimpenetration verhindert- der zur Stimulierung der Abwehrmechanismen notwendige Reiz ausgeschaltet zu werden. Die Verabreichung maximaler Antibiotikadosen ist also die einzige Möglichkeit, der Keimpersistenz vorzubeugen.

Die wichtigste Folgerung, die der Chirurg aus dieser unerfreulichen Kehrseite der antibiotischen Therapie zu ziehen hat, ist die rigorose Einschränkung der prophylaktischen Anwendung der Antibiotika (NISSEN, 1958). Alle Eingriffe, bei denen infiziertes Gewebe voraussichtlich nicht eröffnet wird, bedürfen ihrer grundsätzlich nicht, ebensowenig Operationen im Bereich des Intestinaltraktes. Eine Berechtigung zur prophylaktischen Medikation von Antibiotika sieht dieser Autor nur dann, wenn eine massive intraoperative Verschmutzung stattgefunden hat; im übrigen sollte sie auf Ösophagektomien sowie Colon- und Rectumresektionen beschränkt werden.

Verstärkte Beachtung dagegen erfordert die aseptische Disziplin. Dazu gehört, so sagt dieser Autor, dass jeder, der an Operationen aktiv beteiligt ist, Verunreinigungen, auch ausserhalb des Operationssaales, vermeidet. Auch die Vorstellung, dass der Mundschleier gegen Verstreuung von Mundkeimen schützt, ist schon vor vielen Jahren von CUSHING erschüttet worden. Die beste Prophylaxe auf diesem Gebiet liegt im schweigsamen Operieren.

Von HEGEMANN und Mitarbeitern (1961) wird darauf hingewiesen, dass die als Ursache des Hospitalismus angesehene Resistenz der Staphylokokken gegen Antibiotika für die postoperative Wundinfektion keinerlei unmittelbare

Bedeutung hat. Untersuchungen bewiesen, dass saubere Wunden und auch Gelegenheitswunden mit und ohne Antibiotikabehandlung gleich gut heilen und sich mit gleicher Frequenz infizieren. Die Verfasser gestehen jedoch zu, dass die Resistenzzunahme der Erreger zwangsläufig, wenn auch nur mittelbar, den Anlass zu vermehrter Wundeiterung gibt, und zwar dann, wenn die Antibiotikatherapie den Ausgleich für Unzulänglichkeiten der Asepsis und der chirurgischen Technik bieten soll. - Die Verfasser glauben, dass bei der Diskussion über den modernen Hospitalismus die Fehler in der Operationstechnik viel zu wenig beachtet haben. Sicherlich sind sie aber als Ursache der Wundheilungsstörungen schwerwiegender als die zunehmende Antibiotikaresistenz und wahrscheinlich auch bedeutender als die Infektion durch Keimträger und Luftkeime. Man weiss ausserdem schon seit langem, dass lokale Faktoren, wie Traumatisierung des Gewebes, Ischämie, Nekrosen, Serome, dickes Nahtmaterial, Fremdkörper und ein schlechter Allgemeinzustand (Hungerkachexie, Anämie, Eiweissverarmung) von ausschlaggebender Bedeutung dafür sind, ob eine aseptische Wunde primär heilt. - Der englische Bakteriologe ELEK hat Versuche mit Injektionen virulenter Staphylokokken bei Freiwilligen unternommen, welche dieses Problem in bedeutsamer Weise beleuchten. So ermittelte er als Minimaldosis, die nach Einspritzen zur Abszessbildung führte, bei verschiedenen Personen zwischen 18 und 30 Jahren gleichmässige Werte zwischen 2 und 8 Millionen Keimen. Unter 1 Million Keime ergaben nach perkutaner und subkutaner Injektion oder Einträufeln in Inzisionen keine Phlegmonen oder Eiterungen. Mengen von 2-8 Millionen Keimen geraten aber nach HEGEMANN in die Operationswunden von Chirurgen nur durch schwerste Asepsisfehler und niemals durch Tröpfchen- und Staubinfektion. Von entscheidender Bedeutung ist jedoch die Tatsache, dass, wie ELEK feststellen konnte, die Minimaldosis für die Abszessbildung um das Zehntausendfache herabgesetzt wird, wenn die Erreger in das Gebiet einer Fadenumschlingung gespritzt werden. Hier genügen statt 4 Millionen Staphylokokken schon 100 Keime, um eine starke Eiterung hervorzurufen. Solche Mengen geraten natürlich verhältnismässig leicht aus der Luft des Operationssaales und aus dem Munde des Operators in die Wunde. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass der Fremdkörper allein, z.B. eine nicht geknotete Fadenschlinge nach der Keiminjektion noch keine Eiterung hervorruft; in diesem Fall führen selbst 4-8 Millionen Erreger nur zu einer milden Rötung. Erst die geknotete Schlinge vermindert, auch bei geringer Strangulation, die Durchblutung des Gewebes so stark, dass die Keimabwehr so entscheidend herabgesetzt wird, dass schon 100 Erreger zu ganz massiven Blutungen führen. Daraus ergeben sich als Forderungen an den Operateur:

1. Gewebsschonendes Operieren und
2. Strengste Einhaltung der Asepsis.

Wir begegnen also überall der gleichen Erkenntnis, dass die Regeln der Operationstechnik und die der Asepsis auch im Zeitalter der Antibiotika unverändert entscheidende Bedeutung haben und deshalb befolgt werden müssen.

ELEK (1960) selber weist jedoch darauf hin, dass auch alle Asepsis in der Chirurgie die Staphylokokken-Infektion der Patienten nicht verhindern kann, solange die Keime im Nasenrachenraum des gesamten Klinikpersonals und der länger stationär verbleibenden Kranken vorhanden sind (vgl. WILLIAMS, 1959). Der Verfasser schlägt deshalb vor, hochwirksame antibiotische Substanzen in der Luft zu versprayen und auf diese Weise in den Nasenrachenraum des Klinikpersonals und der Patienten zu bringen (vgl. FORBES, 1961). Von ELEK wurden entsprechende Versuche auf einer Entbindungsstation angestellt, wodurch die Besiedelung des Nasenrachenraumes der Neugeborenen mit Staphylokokken weitgehend verhindert werden konnte.

Andere Autoren wiederum fordern zur Bekämpfung des modernen Hospitalismus vor allem weitgehende Einschränkung der Anwendung antibiotischer Medikamente (KUNZ, 1957). Auch dieser Autor verlangt daneben strengste Beachtung der Forderungen der Asepsis sowie den Ausbau der gesamten Krankenhaushygiene, um so zu einer Verminderung der resistenten Stämme im Nasenrachenraum zu gelangen.

Die Beachtung der gleichen Forderungen hält auch LINDER (1957) für nötig. Die Verbreitung des Hospitalismus ist im wesentlichen abhängig von Art und Anzahl der in den Krankenhäusern vorhandenen Staphylokokken. Bei Wundabstrichen stellen sie den Hauptanteil der daraus gezüchteten Keime, und zwar in Reinkultur 50 % und zusammen mit Mischkulturen 65 - 75 % der nachgewiesenen Erreger. Nach seiner Auffassung besteht zweifellos ein sicherer direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmass der antibiotischen Therapie einer Klinik und der Resistenz der Erreger.

Eine Prophylaxe empfiehlt auch LINDER nur in besonderen Fällen, beispielsweise bei Eingreifen am Herzen und am Ösophagus. Nach Ausbruch eines Infektes fordert er eine streng gezielte Therapie.

Auch FEHR (1959) beschäftigt sich mit dem Problem der therapieresistenten Kokkenstämme in der Chirurgie. Er legt sich nicht fest, ob es sich bei den auf Antibiotika nicht ansprechenden Kokken um primär resistente Stämme oder um eine Mutation ursprünglich sensibler Stämme handelt, aber er lässt andererseits keinen Zweifel darüber, dass es kein Antibiotikum gibt, welches nicht nach einer gewissen Zeit eine Resistenz aufkommen lässt. Auch hier finden wir wieder die Forderung nach strenger Asepsis, insbesondere bei der Vornahme von Verbandswechseln im Krankenzimmer. FEHR lehnt ebenfalls eine generelle Antibiotikabehandlung ab, von besonderen Fällen abgesehen, wie grosse verschmutzte Wunden, Operationen im infizierten Gewebe oder im Schock wegen der hier stark herabgesetzten Infektionsabwehr. Eine Anwendung sollte ausserdem immer

nur nach vorangegangener Resistenzbestimmung stattfinden. Hiervon werden jedoch der Gesichtsfurunkel und die akute hämatogene Osteomyelitis der Kinder ausgenommen. Der Autor empfiehlt weiter, anstelle der Antibiotika wieder häufiger von den Sulfonamiden Gebrauch zu machen.

In welch erschreckendem Ausmass die Besiedelung des Nasenrachenraumes durch antibiotikaresistente Stämme bei Patienten nach der Krankenhausaufnahme stattfindet, veranschaulicht folgende Untersuchung in überaus eindringlicher Weise. WILLIAMS (1959) stellte fest, dass von 602 Patienten, bei denen einige Tage nach der Krankenhausaufnahme ein Abstrich gemacht wurde, 38% Staph. aureus in ihrem Nasenrachenraum trugen, wobei bereits 13% penicillinresistente Stämme aufwiesen. Nach 8 Wochen Krankenhausaufenthalt konnten bei 68% der Patienten Staph. aureus nachgewiesen werden, wovon nun schon 52% resistent waren. WILLIAMS konnte auch nachweisen, dass die Kulturen aus Wundabstrichen in etwa 50% der Fälle den gleichen Erregerstamm erkennen lassen, wie ihn der Patient in seinem Nasenrachenraum trägt. Diese Resultate lassen es als wahrscheinlich erscheinen, dass die Wundinfektionen dadurch weitgehend eingeschränkt werden können, indem man primär eine Besiedelung des Nasenrachenraumes verhindert, womit wieder das Problem der Asepsis und der allgemeinen Krankenhaushygiene im Vordergrund steht.

MAURER (1957) hatte zur Einschränkung des Hospitalismus die Einführung einer sogenannten Schaukelmedikation vorgeschlagen, d.h. eines langphasigen, periodischen Wechsels zwischen verschiedenen Antibiotika. Er erhofft damit einen erneuten Anstieg der Sensibilität.

LINZENMEIER (1959) konnte jedoch nachweisen, dass es nicht gelingt, durch eine solche Umstellung die Empfindlichkeit der Staphylokokken gegenüber den zeitweise vollkommen verlassenen Antibiotika wiederzugewinnen. Nach einer gewissen Zeit kommt es ausserdem zur Resistenzbildung gegenüber dem neu eingeführten Präparat.

EYER (1958) wies mit Nachdruck darauf hin, dass der Hospitalismus nur sekundär ein bakteriologisches, primär aber ein hygienisches Problem ist. Exaktere und umfangreichere Desinfektion und Sterilisation in den Krankenhäusern erscheinen ihm deshalb als das wesentlichste und zugleich wirksamste Mittel, dem Hospitalismus erfolgreich zu begegnen. Es geht also um eine Beseitigung der Ansteckungsquellen und dies ist nur durch Desinfektions- und Sterilisationsmassnahmen zu erreichen. Der Verfasser betont weiter, dass es ein Irrtum ist, zu glauben, durch antibiotische Mittel resistent gewordene Keime würden stets auch an Virulenz bzw. Pathogenität zunehmen. Häufig trifft das Gegenteil zu. Eine Beseitigung resistenter Keime durch allgemeine hygienische Massnahmen ist also ebenso gut möglich wie bei sensiblen Erregern.

Nach neueren Untersuchungen (GILLISSEN, 1959) wird angenommen, dass die Pathogenität von Staphylokokken von der Plasmakoagulase-Aktivität, die Virulenz aber von der Hämolyisin-Bildung - speziell des α -Hämolyisins - abhängt. Die Infektiosität kann also vornehmlich auf die Plasmakoagulase bezogen werden und die Prognose einer Infektion besonders auf die α -Hämolyisin-Bildung. Es ist statistisch gesichert, dass sich die Infektiosität mit zunehmender Penicillinresistenz nicht verändert, während die Virulenz, ausgedrückt durch den Hämolyisintiter, abnimmt.

Zur Frage der Virulenzzunahme resistenter Erreger äussert sich KANZ (1959) in gleichem Sinne. Er beschäftigte sich speziell mit der Methodik zur quantitativen Feststellung von Keimverseuchung und Keimverschleppung.

Der Hospitalismus ist heute noch primär ein Problem der Klinik und des Krankenhauses. Von den ubiquitär vorkommenden pathogenen Staphylokokken zeigen nämlich jene aus dem Klinikbereich stärkere Resistenz gegen die häufiger verwendeten Antibiotika, also solche, die ausserhalb der Klinik festgestellt werden konnten (BERKOVEC, 1960). Daraus ergibt sich auch für die Praxis zwangsläufig die Forderung nach sparsamer und nur gezielter Behandlung mit Antibiotika, denn die Abhängigkeit der Entwicklung resistenter Stämme von der Quantität des Antibiotikaverbrauches ist heute unbestritten (KNÖRR, 1960).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass überall die fortschreitende Resistenzzunahme pathogener Keime gegen Antibiotika mit Besorgnis beobachtet wird. Als Therapie werden bakteriologische und hygienische Massnahmen empfohlen. Immer eindringlicher erhebt sich die Forderung nach grösster Zurückhaltung und Umsicht bei der Antibiotikabehandlung, welche nur nach strenger Indikationsstellung und vorhergehender Resistenzbestimmung in maximaler Dosierung durchgeführt werden soll. Andererseits ist die Beachtung der Regeln der chirurgischen Operationstechnik, der Asepsis und der allgemeinen Hygiene von ausschlaggebender Bedeutung für die erfolgreiche Bekämpfung des modernen Hospitalismus.

Da nach LINZENMEIER (1957) zur Applikation des wirksamen Antibiotikum die Kenntnis des individuellen Resistenzverhältnisses insbesondere bei Staphylokokken-Infektionen für den Einzelfall genauso wichtig wie das epidemiologische Resistenzverhältnis innerhalb eines Krankenhauses ist, untersuchten wir die Resistenzentwicklung in der Chirurgischen Klinik der Universität München in den Jahren 1956-1962.

D. DIE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE AN DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Bei der Diskussion über die Antibiotika-Anwendung wird besonders die allzu grosszügige Verabreichung antibiotischer Präparate bei Bagatellverletzungen, Furunkeln, und Panaritien getadelt, da sie keinerlei positive Auswirkung auf die Heilungsdauer haben.

Der englische Chirurg PAGET hat vor 100 Jahren als erster die normale Wundheilungskurve dargestellt, welche zeigt, dass die Reissfestigkeit während der ersten drei bis vier Tage sehr gering ist und danach eine rasche Steigerung bis zum 10. Tage erfährt. Darauf kommt es nur noch zu einer unbedeutenden Erhöhung, bis die volle Haltbarkeit einige Tage später erreicht wird (EHLERS, 1959). Bei der Verletzung von Nerven, Sehnen und Faszien dagegen dauert es etwa 4-12 Wochen, bis die volle Reissfestigkeit erreicht wird.

Die Untersuchungen in der Ambulanz der Chirurgischen Klinik erstrecken sich über den Zeitraum eines Jahres. Bei einem Durchgang von 18 827 Patienten wurden insgesamt 526 Kranke mit Antibiotika behandelt. Die durchschnittliche Dosis betrug 3 Ampullen Reverin bezw. 3 Ampullen Fortecillin. +) Wie aus der nachfolgenden Tabelle hervorgeht, ergibt sich für die Heilungsdauer eine unregelmässige Streuung über einen verhältnismässig langen Zeitraum. Im allgemeinen tritt keine Verkürzung der Heilungsdauer ein. Als Beispiel werden einige im Auszug wiedergegebene Katamnesen angeführt. Wie aus der Zusammenstellung der Tab. I ersichtlich ist, erstreckt sich die Heilungsdauer von Verletzungen, Furunkeln und Panaritien bei einer kombinierten chirurgischen und antibiotischen Behandlung teilweise über einen verhältnismässig langen Zeitraum. Unsere Auswertung zeigt, dass es im allgemeinen zu keiner Abkürzung des Heilverlaufs kommt.

+) 1 Ampulle Reverin: Pyrrolidino-methyl-tetracyclin 275mg entsprechend 250mg Tetracyclin-HCl, gepuffert mit Magnesiumgluconat und Citronensäure

1 Ampulle Fortecillin: Krist. Procain-Penicillin-G 400 000 i.E., gepuffert krist. Penicillin-G-Kalium 100 000 i.E., Dihydrostreptomycin-Sulfat krist. 500 000 i.E. (entsprech. 0,5g Base)

Zu Tabelle II:

Die Aufschlüsselung der Ergebnisse zeigt, dass bei den infizierten Verletzungen, die chirurgisch und antibiotisch behandelt wurden, in 43% der Fälle die Wunden bis zum Ende der 2. Woche abgeheilt sind. In weiteren 46% war die Wundheilung bis zum Ende der 6. Woche abgeschlossen, während die restlichen 11% 12 Wochen benötigten. Diese Ergebnisse zeigen, dass unter der zusätzlichen antibiotischen Behandlung bei infizierten Verletzungen in der Mehrzahl der Fälle keine Verkürzung der Heilungsdauer auf ein Normalmass zu erreichen war.

Anders stellen sich die Verhältnisse bei Verletzungen mit Sehnenbeteiligung dar. Hier heilten bis zum Ende der 4. Woche 42% der Fälle ab. Wenn man zugrunde legt, dass eine Abheilung bei dieser Verletzungsart normalerweise erst in der 5. Woche erfolgt, so ergibt sich ein durchaus erfreuliches Bild. Man muss natürlich berücksichtigen, dass 58% der Fälle bis zur völligen Abheilung einen Zeitraum bis zu 8 Wochen benötigten, der noch im Rahmen der normalen Heilungsdauer liegt, die auch ohne Applikation von Antibiotika erreicht wird. Damit ist auch kein signifikanter Heilungserfolg durch die Antibiotika erkennbar.

Bei den inzidierten und mit Antibiotika behandelten Furunkeln erhalten wir bis zum Ende der 2. Woche eine Heilungsquote von 64%, also ein durchaus befriedigendes Ergebnis. Der verbleibende Rest von 36% benötigte allerdings bis zur völligen Abheilung eine Zeit bis zu 12 Wochen.

Wesentlich ungünstigere Ergebnisse zeigt die Untersuchung der Panaritien. Hier finden wir eine Heilung bis zum Ende der 2. Woche nur in 26% der Fälle. 59% der Panaritien heilten bis zum Ende der 6. Woche ab und weitere 16% benötigen nicht weniger als 11 Wochen zu ihrer völligen Abheilung.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Antibiotika gerade in der kleinen Chirurgie, wo sie oft in missbräuchlicher Weise angewandt werden, keine Allheilmittel darstellen und nur mit äusserster Zurückhaltung und unter strengster Indikationsstellung benützt werden sollten (GRILL, 1961). Eine vorhergehende Testung der Erregersensibilität sollte in allen Fällen durchgeführt werden, welche keine akute Bedrohung für das Leben des Patienten darstellen. Wertvolle Zeit für die Therapie und auch finanzielle Mittel können gespart werden, wenn die antibiotische Therapie in einer möglichst grossen Zahl der Fälle streng gezielt und mit optimaler Dosierung durchgeführt wird.

TABELLE I

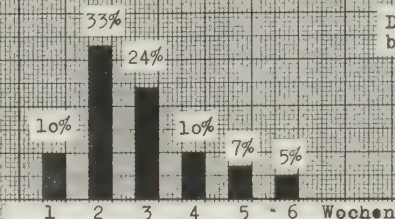
Heilungsdauer von Verletzungen, Furunkeln und Panaritien
bei einer kombinierten chirurgischen und antibiotischen Behandlung.

Tage	Infizierte Verletzung Anzahl 326	Verletzung m. Sehnenbtg. Anzahl 32	Furunkel Anzahl 100	Panaritium Anzahl 68
5	12	-	12	-
6	18	-	2	6
7	2	-	2	-
8	36	-	22	-
9	10	-	2	-
10	22	4	12	8
11	10	-	-	2
12	6	-	2	-
13	8	-	-	-
14	18	-	10	2
15	12	2	6	-
16	6	-	2	2
17	6	-	-	4
18	10	-	-	4
19	12	-	-	-
20	18	2	4	4
21	16	-	2	2
22	6	-	-	2
23	6	2	4	2
24	2	-	-	2
25	2	-	-	-
26	2	2	-	-
27	2	-	2	-
28	14	2	4	4
29	-	-	-	2
30	8	2	-	6
35	16	-	-	-
40	16	-	6	6
45	8	4	-	2
50	8	2	-	4
55	-	6	4	2
60	8	4	-	-
70	2	-	-	-
80	2	-	-	-
90	2	-	2	-

Tabelle II

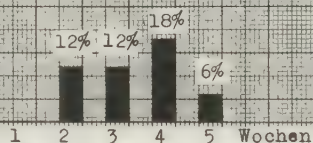
Infizierte Verletzung

50%

Der Rest von 11% heilte
bis zum 90. Tag ab.

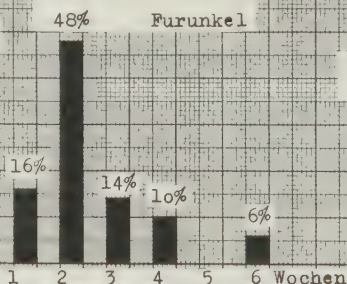
50%

Verletzung mit Sehnenbeteiligung

Der Rest von 52% heilte
bis zum 60. Tag ab.

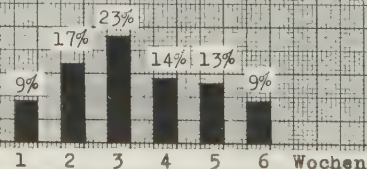
50%

Furunkel

Der Rest von 6% heilte
bis zum 90. Tag ab.

50%

Panaritien

Der Rest von 16% heilte
bis zum 80. Tag ab.

Katamnesen:

Fall 1

L.P., Hauptbuch Nr. 6513/60

Bei dem Pat. fand sich eine infizierte Schnittwunde am li. 2. Finger mit Lymphangitis. Röntgenologisch wurde ein etwa stecknadelspitzengrosser Fremdkörperschatten festgestellt. Am 17.7.60 Revision der Wunde im Chloräthylrausch und Injektion von einer Amp. Reverin. Desgleichen an den beiden folgenden Tagen. Die Temp. betrug nie über 36,8 ax. Zunächst war der Verlauf komplikationslos, aber am 29.7.60 zeigte der Finger eine starke Schwellung, sowie Bewegungs- und Druckschmerzhaftigkeit. Auf Druck entleerte sich dicker Eiter. Die Temp. betrug 37,3. Röntgenologisch fand sich kein Hinweis auf ein Panaritium ossale oder articulare. Am 30.7.60 betrug die Temp. nur noch 36,5 und die Schwellung war zurückgegangen, die Schmerzen hatten nachgelassen. Es wurde eine Amp. Fortecillin injiziert. Der Pat. war am 17.8.60, also 18 Tage später, wieder arbeitsfähig.

Fall 2

L.A., Hauptbuch Nr. 5111/60

Bei der Pat. fand sich ein Panaritium subunguale am 3. Finger li. Kein röntgenmanifester Fremdkörper. Zunächst Behandlung mit grauer Salbe und Alkoholumschlägen über 3 Tage. Am 27.6.60 Incision. Am 1.7.60 fand sich eine starke Schwellung, Rötung und Druckschmerzhaftigkeit. Auf Druck entleerte sich reichlich Eiter. Eine Fortecillin Injektion wurde abgelehnt. Am 18.7.60, also 17 Tage später, war die Wunde abgeheilt.

Fall 3

K.E., Hauptbuch Nr. 19591/60

Bei der Pat. fand sich ein Panaritium subcutaneum am 1. Finger re. Am 20.2.60 zunächst Incision und Gegenincision ohne nennenswerte Eiterentleerung. Der Sehnenverlauf war frei. Keine lymphangitischen Zeichen. Am Abend des gleichen Tages kam die Pat. erneut wegen starker Schmerzen in die Klinik. Die Temp. betrug 37,5 ax. Die Wunde war unauffällig. Es wurde 1 Amp. Reverin injiziert, ebenso an den beiden darauf folgenden Tagen. Der weitere Heilungsverlauf war daraufhin störungsfrei. Die Behandlung wurde am 17.3.60 abgeschlossen. Die Pat. war am 21.3.60, also 4 Tage später, wieder arbeitsfähig.

Am 10.5.60 trat jedoch an der alten Incisionsstelle ein gelbliches Bläschen auf, bei dessen Eröffnung sich eitriges Sekret entleerte. Es handelte sich um ein Panaritium subcutaneum. Dieses war bis zum 20.5.60 ohne Antibiotika-Behandlung abgeheilt und die Pat. vom 23.5.60 an arbeitsfähig.

Fall 4

F.M., Hauptbuch Nr. 2160/60.

Bei dem Pat. handelte es sich um Schnittwunden am 2. und 3. Finger li., sowie um eine Strecksehnedurchtrennung am 3. Finger re. in der Höhe des Endgelenks. Röntgenologisch fand sich kein Anhalt für eine Knochenverletzung. Primäre Wundversorgung an drei aufeinanderfolgenden Tagen, Injektion von je einer Amp. Fortecillin. Zunächst komplikationsloser Heilungsverlauf. Am 11.4.60 starke Schmerzen am 3. Finger re. Es fand sich ein Panaritium subunguale und subcutaneum, welches in LA eröffnet wurde. Der weitere Verlauf war ohne weitere Antibiotika-Gaben normal. Die Behandlung wurde am 27.4.60 abgeschlossen. Der Pat. war am 2.5.60, also 5 Tage später, arbeitsfähig.

Fall 5

F.M., Hauptbuch Nr. 2733/60.

Bei der Pat. handelte es sich um eine Strecksehnedurchtrennung im Endgelenksbereich des 2. Fingers re. mit Gelenkeröffnung, sowie um eine Schnittwunde am 3. Finger re. Am 18.5.60 Wundversorgung in LA. An drei aufeinanderfolgenden Tagen Injektion von je einer Amp. Fortecillin. Die Temp. betrug 36,4; keine lymphangitischen Zeichen; keine Schmerzen. Am 8.6.60 konnten die Fäden entfernt werden; die Wunden waren pp. verheilt. Es schloss sich eine krankengymnastische Behandlung an, da die Beweglichkeit im Endgelenksbereich unbefriedigend war. Am 22.9.60 wurde diese Behandlung abgeschlossen. Die Pat. war am 10.10.60, also 18 Tage später, wieder arbeitsfähig.

Fall 6

Sch.F., Hauptbuch Nr. 1143/60.

Bei dem Pat. handelte es sich um ein Panaritium subcutaneum am 1. Finger re. Incision und Gegenincision im Chloräthylrausch. Bei der Incision entleerte sich trübe Flüssigkeit. An zwei aufeinanderfolgenden Tagen Injektion von je einer Amp. Fortecillin. Am 25.4.60 noch starke Schwellung und Rötung im Endgliedbereich des 1. Fingers re. Temp. 37,1. Bei der Rö-Kontrolle wegen einer fraglichen Otitis fand sich kein sicherer Anhalt für eine Knochenbeteiligung. Am 27.4.60 wegen noch immer starker Schwellung und Rötung erneute Incision und Gegenincision in LA. An drei aufeinanderfolgenden Tagen Injektion von je einer Amp. Reverin. Am 29.4.60 keine Druckschmerzhaftigkeit mehr. Eine Röntgenkontrolle am 6.5.60 zeigte, dass die Corticalis volar an der Basis der Endphalanx über eine kurze Strecke unterbrochen war. Die Umgebung zeigte deutlich Entkalkung. Es handelte sich um eine kleine Randostitis im Sinne eines beginnenden Panaritium ossale. Daneben fand sich eine erhebliche Arthrosis deformans am Daumenendgelenk. Am 11.5.60 Eröffnung des Panaritiums im Chloräthylrausch. Am 12.5.60 Temp. 37,5. Vom 13.5. - 20.5.60 erhielt der Pat. täglich

eine Amp. Reverin. Am 25.5.60 zeigte sich bei einer röntgenologischen Untersuchung eine keilförmige Resektion im Bereiche des Endgelenks. Bei den angrenzenden Knochen der Endphalanx und des Köpfchens zeigten sich Veränderungen im Sinne eines ostitischen Prozesses. Am 27.6.60 ergab die Röntgen-Kontrolle eine deutliche Ausheilungstendenz des Panaritium ossale und articulare in der Umgebung des Daumenendglieds mit bindegewebiger Versteifung des Endgelenks. Daneben fand sich eine restierende Knochendystrophie am ersten knöchernen Fingerstrahl re. Von nun an war der Verlauf komplikationslos. Die Behandlung wurde am 10.8.60 abgeschlossen.

Diese Katamnesen verdeutlichen, dass die Gabe von Antiotika keinen deutlich sichtbaren Einfluss auf den Heilungsablauf zeigt.

E. DIE RESISTENZENTWICKLUNG PATHOGENER MIKROORGANISMEN IN DEN JAHREN 1956 - 1962 AN DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Die unerlässliche Voraussetzung für die wirksame Bekämpfung der Resistenzentwicklung ist die genaue Kenntnis des Antibigramms der pathogenen Keime. Sie spielt bei der individuellen Behandlung eine ebenso grosse Rolle wie bei der Bekämpfung des modernen Hospitalismus in der Klinik.

Daher untersuchten wir die Resistenzentwicklung in der Chirurgischen Klinik in den Jahren 1956 - 1962.

Die Resistenzbestimmungen wurden im Institut für hygienisch-bakteriologische Arbeitsverfahren der Fraunhofer-Gesellschaft durchgeführt. +)

Die Testungen erfolgten mit dem Blättchentest. Die Hemmkonzentrationen betrugen für Penicillin 0,5 E, für Streptomycin 10 γ , für Cloramphenicol 10 γ , für Tetracyclin 10 γ , für Oxtetracyclin 30 γ , für Oleandomycin 15 γ , und für Kanamycin 20 γ . Für Erythromycin, Neomycin+Bacitracin, Neomycin und Polymyxin B wurden Testblättchen der Fa. Mack, Illertissen, ohne genaue Hemmwertangaben, verwendet.

Die Testungen erfolgten nach dem umseitig angegebenen Schema.

+) Für die überaus freundliche und bereitwillige Unterstützung des Direktors des Instituts für hygienisch-bakteriologische Arbeitsverfahren der Fraunhofer-Gesellschaft, Herrn Priv.-Doz. Dr. E. KANZ, möchten wir unseren herzlichsten Dank aussprechen.

UNTERSUCHUNGSSCHEMA

V a r i a

Urin (Sediment)	Eiter, Wundabstrich Punktat (Sediment)	Sputum Rachenabstrich	Galle
Grampräparat			
Endo	Endo	Endo	Endo
Blut	Blut	Blut	Blut
Tic.	Tic.	Tic.	Tic.
NaCl-Tic.	NaCl-Tic.	NaCl-Tic.	NaCl-Tic.
Bouillon	Bouillon	Bouillon	Bouillon
	BBL	Kochblut+	Tetrathionat-B.
		Oleandomycin (Testblättchen)	

Dünnflüssiges Untersuchungsmaterial wird zuerst zentrifugiert: Stufe 7, 10 Minuten.

Trockene Tupfer werden vor dem Ausstreichen mit ster. Bouillon angefeuchtet.
Tupfer werden nur auf sterilisierte (abflambierte) Objektträger ausgestrichen
(abkühlen lassen!)

Staphylokokken (Mikrokokken)	Streptokokken	Gram - Stäbchen (ohne Fuchsinglanz)
Pigmentbildung - Haemolyse + - Plasmaagglutination+ ↙ ↘ apathogene pathogene Mikrokokken	Haemolyse Vergrünung ohne Haemolyse Bacitracintest + - (Strept. Gr. A) Wachstum in 6,5 % NaCl-B. (Strept. Gr. D) Bouillonkontrolle!	C-Röhrchen helle Kol. PA von Kuppelaufschw. A-, B-, Kligler- Röhrchen, kleine bunte Reihe (Lakt., Dextr., Sacch., Mannit, Dulcit, Malt.)

F. DIE RESISTENZVERHÄLTNISSE BEI STAPHYLOKOKKUS
AUREUS, STREPTOKOKKUS HAEMOLYTICUS, PROTEUS
VULGARIS UND ESCHERICHIA COLI

IN DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN IN
DEN JAHREN 1956 - 1962

A. Staphylokokkus aureus (708 Stämme)

- a. Penicillin: Im Jahre 1956 war etwa die Hälfte der getesteten Stämme P. resistent. Diese Resistenz sank in den nächsten beiden Jahren unwesentlich, um dann auf 70 % anzusteigen. Seit 1960 sind 2/3 der Keime und seit 1962 über 80 % gegen P. resistent.
- b. Streptomycin: Die Resistenzprüfungen mit St. ergaben eine durchschnittliche Resistenzquote zwischen 60 % und 80 %. Seit 1961 werden Resistenzprüfungen mit St. gegen Staph. aur. nicht mehr durchgeführt.
- c. Chloramphenicol: Für Chl. bestand anfänglich eine auffallend geringe Resistenz, die bis zum Jahre 1960 kontinuierlich bis auf 25 % anstieg. Seither erfolgt keine Testung mehr.
- d. Tetracyclin: Bei T. lag zunächst die Resistenzquote bei 50 %, die ein Jahr später auf knapp 1/3 sank, um sofort auf 75 % aller Fälle anzusteigen. Seit 1959 bestand zunächst eine rückläufige Tendenz bis zum Jahre 1961, indem die Hälfte der Stämme eine Resistenz aufwies. Seit 1962 war wieder eine ansteigende Tendenz zu erkennen.
- e. Oxytetracyclin: Hier war im Jahre 1956 die Hälfte der Stämme resistent. Insgesamt kam es nur zu einer unwesentlichen Steigerung der Resistenzquote bis zum Jahre 1962.
- f. Erythromycin: Die Resistenzquote gegen E. war in den Jahren 1956 und 1957 bemerkenswert niedrig. Sie stieg auf 1/3 der Fälle an, sank jedoch im Jahre 1962 auf 1/5 ab.
- g. Oleandomycin: O. hat eine verhältnismässig geringe Resistenzquote, die zunächst von 6 % im Jahre 1957 auf 27 % im Jahre 1959 anstieg, seit 1960 jedoch unter 15 % liegt.
- h. Nebacetin: Für N. bestand ebenfalls in den untersuchten Fällen eine Resistenzquote. Seit 1960 erfolgt eine Testung gegen N. nicht mehr.
- i. Neomycin: Etwa 1/5 der getesteten Stämme zeigten in den Jahren 1956 - 1958 eine Resistenz gegen N. Seit 1959 erfolgten Testungen gegen dieses Antibiotikum nicht mehr.
- k. Polymyxin B: Bei der nur im Jahre 1957 erfolgten Testung erwies sich etwa 1/3 der Stämme als resistent.
- l. Kanamycin: Eine bemerkwerte Resistenzverschiebung zeigte sich bei Kanamycin. Während 1959 noch 40 % der getesteten Stämme eine Resistenz aufwies, fiel diese in den folgenden Jahren rasch ab. Im Jahre 1962 waren alle getesteten Stämme gegen K. empfindlich.

B. *Streptokokkus haemolyticus* (113 Stämme)

- a. Penicillin: Gegen P. zeigten die Streptokokken einen kontinuierlichen Anstieg der Resistenz von 25 % im Jahre 1956 auf 43 % im Jahre 1961 mit einem Gipfel von 58 % im Jahre 1959.
- b. Streptomycin: Die Resistenzquote gegen St. betrug im Jahre 1956 zunächst 65 % und fiel nach mässigen Schwankungen auf 50 % im Jahre 1961.
- c. Chloramphenicol: Gegen Chl. zeigten die Streptokokken einen eklatanten Anstieg der Resistenz. Im Jahre 1956 waren nur 6 %, im Jahre 1961 jedoch die Hälfte der Stämme resistent.
- d. Tetracyclin: Starke Schwankungen der Erregerempfindlichkeit zeigten sich bei der Testung mit Tetracyclin. Im Jahre 1956 erwiesen sich 50 % der Stämme als resistent, 1957 dagegen waren es nur noch 13 %. Dann erfolgte ein Anstieg bis auf 58 % im Jahre 1959, dem sich ein erneuter Rückgang auf 28 % im Jahre 1961 anschloss.
- e. Oxytetracyclin: Ähnliche Verhältnisse finden wir beim Oxy. Hier betrug die Resistenzquote 50 % im Jahre 1959, um dann im Jahre 1961 auf 28 % abzusinken.
- f. Erythromycin: Gegen Ery. erfolgte seit dem Jahre 1956, in welchem nur 11 % der Stämme eine Resistenz aufwiesen, ein Anstieg der Unempfindlichkeit auf 37 % der getesteten Stämme.
- g. Oleandomycin: Die Resistenzverhältnisse beim Oleandomycin weisen erhebliche Schwankungen auf. Im Jahre 1957 betrug die Resistenzquote 36 %, sank im Jahre 1958 auf 16 %, um im Jahre 1959 ihren Gipfel mit 50 % zu erreichen; 1960 betrug sie wiederum nur 13 %, um sodann im Jahre erneut auf 37 % anzusteigen.
- h. Nebacetin: Erstaunlicherweise zeigten bereits im Jahre 1957 3/4 der Stämme eine Resistenz gegen Neb.; im Jahre 1958 waren 83 % aller getesteten Stämme resistent; dann jedoch sank die Resistenzquote bis auf ein Drittel im Jahre 1961 ab.
- i. Neomycin: Beim Neomycin stieg die Resistenzquote zunächst von 27 % im Jahre 1956 auf 75 % im Jahre 1957, um erneut auf 33 % im Jahre 1959 zu fallen und im Jahre 1960 geringgradig anzusteigen.
- k. Polymyxin B: Eine einmalige Testung gegen Poly. im Jahre 1960 ergab, dass 8 % der getesteten Keime gegen dieses Antibiotikum unempfindlich waren.
- l. Kanamycin: Im Jahre 1959 zeigte die Hälfte der Keime eine Resistenz gegen Kanamycin, welche nach einem zwischenzeitlichen Abfall auf 42 % im Jahre 1961 auf 63 % anstieg.

C. *Proteus vulgaris* (268 Stämme)

- a. Penicillin: Die in den Jahren 1957 - 1959 durchgeführten Testungen ergaben eine vollkommene Resistenz aller getesteten Stämme.
- b. Streptomycin: Die Resistenzquote bei Streptomycin schwankte seit dem Jahre 1957 zwischen 50 und 70%. Im Jahre 1962 betrug die 60%.
- c. Chloramphenicol: *Proteus vulg.* zeigte einen verhältnismässig kontinuierlichen Anstieg der Resistenz gegen Chloram, von 18% im Jahre 1956 auf zunächst 64% im Jahre 1960 und 55% im Jahre 1962.
- d. Tetracyclin: Gegen Tetracyclin betrug die Resistenz im Jahre 1956 bereits 73%; sie stieg in den folgenden Jahren auf 100% und betrug 1960 87%. In den letzten Jahren wurde keine Testung gegen dieses Antibiotikum mehr vorgenommen.
- e. Oxytetracyclin: 1956 lag die Resistenzquote bereits bei 69% und bewegte sich in den folgenden Jahren zwischen 90% und 100%, so dass seit 1960 keine Testungen mehr durchgeführt wurden.
- f. Erythromycin: Mit dem obigen völlig übereinstimmende Verhältnisse finden wir beim Erythromycin: komplette Resistenz.
- g. Oleandomycin: Testungen in den Jahren 1958 und 1959 ergaben eine vollständige Resistenz der Erreger gegen Oleandomycin, sodass auch mit diesem Antibiotikum keine weiteren Untersuchungen mehr durchgeführt wurden.
- h. Nebacetin: Ein durchaus erfreuliches Bild zeigten dagegen die Resistenzverhältnisse beim Nebacetin. Hier bewegte sich der Prozentsatz der resistenten Keime seit 1957 zwischen 5% und 20%. Im Jahre 1962 betrug die Resistenzquote nur 12%.
- i. Neomycin: Ähnlich, wenn auch nicht ebenso günstig, lagen die Verhältnisse bei Neomycin. Nachdem anfänglich im Jahre 1956 ein Drittel der Stämme resistent war, sank die Resistenz 1957 auf 4%, um in den folgenden Jahren kontinuierlich anzusteigen und 1962 wiederum rund 30% zu erreichen.
- k. Polymyxin B: Im Jahre 1958 fanden sich bereits 80% resistente Erreger; in den folgenden Jahren schwankte die Resistenzquote zwischen 80% und 100%. Im Jahre 1962 waren alle getesteten Erreger gegen das Antibiotikum unempfindlich.
- l. Kanamycin: Hier stieg die Resistenz von 25% der getesteten Keime im Jahre 1959 auf 41% im Jahre 1962 an.

D. *Escherichia coli* (441 Stämme)

- a. Penicillin: Alle in den Jahren 1956 - 1959 getesteten Stämme erwiesen sich als resistent; daher wurden seit dem Jahre 1960 keine Testungen mehr mit P. durchgeführt.
- b. Streptomycin: Gegen Streptomycin zeigten die E. coli einen kontinuierlichen Resistenzanstieg von 10 % im Jahre 1956 auf 56 % im Jahre 1962.
- c. Chloramphenicol: Ähnliche Verhältnisse sahen wir bei der Testung gegen Chloram. 1956 betrug die Resistenzquote nur 1 %, stieg aber mit einigen Schwankungen auf 46 % im Jahre 1962 an.
- d. Tetracyclin: Auch hier war im Jahre 1956 nur 1 % der Keime resistent. Im Jahre 1957 war es bereits 1/3 und im Jahre 1959 nicht weniger als 3/4 der getesteten Stämme. Im Jahre 1960 betrug die Resistenz 65 % und seit dem Jahre 1961 wurden keine Testungen mehr mit diesem Antibiotikum vorgenommen.
- e. Oxytetracyclin: 1956 betrug die Resistenz gegen O. 20 %. Im Jahre 1959 war bereits die Hälfte der Erreger resistent. Seit dem Jahre 1960 wurden keine Testungen mehr durchgeführt.
- f. Erythromycin: Bei Erythromycin schwankte die Resistenzquote in den Jahren 1956 - 1960 zwischen 70 % und 100 %. Auch hier wurden die Testungen im Jahre 1961 eingestellt.
- g. Oleandomycin: Hier konnten wir innerhalb eines Zeitraumes von 5 Jahren einen sprunghaften Anstieg der Resistenz von 1 % im Jahre 1956 auf 100 % im Jahre 1960 beobachten. Seit 1961 wurden keine Testungen mehr vorgenommen.
- h. Nebacetin: Auch bei E. coli zeigte sich ein wesentlich günstigeres Bild. Die Resistenzquote schwankte seit 1957 zwischen 3 und 15 %. Nur einmal erreichte sie im Jahre 1960 40 %. Im Jahre 1962 betrug der Anteil der resistenten Erreger nur 14 %.
- i. Neomycin: Durchaus ähnliche Verhältnisse fanden wir beim Neomycin. Auch hier stieg der Prozentsatz der unempfindlichen Stämme nicht über 15 %. Im Jahre 1962 betrug er 14 %.
- k. Polymyxin B: Auch bei der Testung mit Poly. war der Anteil der resistenten Stämme im allgemeinen verhältnismässig niedrig; er hielt sich mit Ausnahme des Jahres 1960 unter 25 % und betrug 1962 nur 12 %.
- l. Kanamycin: Seit dem Jahre 1959 erfolgte ein stetiger Anstieg der Resistenzquote, obwohl auch die Verhältnisse im Jahre 1962 noch ein durchaus erfreuliches Bild boten; 21 % der getesteten Stämme waren resistent.

Zum Schluss sollen in einer vergleichenden Tabelle die von anderen Untersuchern gefundenen Ergebnisse unseren eigenen Befunden gegenübergestellt werden.

Vergleichende Tabelle der Resistenzverhältnisse für das Jahr 1959.

Staphylokokkus aureus	RITZERFELD u. Mitarb. (1961)	SCHMIDT u. Mitarb. (1960)	Eigene Untersuchungen
Penicillin	70%	66,2%	70%
Streptomycin	50%	29,5%	71%
Chloramphenicol	23%	26,8%	16%
Tetracyclin	36%	14,6%	60%
Erythromycin	15%	6,2%	28%
Kanamycin	6%		40%

Escherichia coli

Penicillin	100%		100%
Streptomycin	41%	29,2%	55%
Chloramphenicol	58%	35,8%	57%
Tetracyclin		46,6%	72%
Erythromycin			91%
Kanamycin	15%		1%

Proteus vulgaris

Penicillin			100%
Streptomycin		14,2%	58%
Chloramphenicol		28,5%	58%
Tetracyclin		93,3%	100%
Erythromycin			100%
Kanamycin	10%		25%

Trotz einzelner Unterschiede kann man wohl sagen, dass die Ergebnisse in wesentlichen Punkten miteinander übereinstimmen.

Ein Vergleich für das Jahr 1961 ist nur mit den weiteren Untersuchungsergebnissen RITZERFELDS möglich, da nur diese Arbeit sich über den folgenden Zeitraum erstreckt.

Staphylokokkus aureus	RITZERFELD u. Mitarb. (1962)	Eigene Untersuchungen
Penicillin	65%	66%
Streptomycin	51%	
Chloramphenicol	8%	
Tetracyclin	34%	50%
Erythromycin	15%	39%
Kanamycin	4%	2%

Streptokokkus
haemolyticus

Penicillin	11%	43%
Streptomycin	84%	50%
Chloramphenicol	3%	50%
Tetracyclin	10%	28%
Erythromycin	2%	37%
Kanamycin	88%	63%

Escherichia coli

Streptomycin	38%	38%
Chloramphenicol	21%	30%
Tetracyclin	40%	
Kanamycin	13%	10%

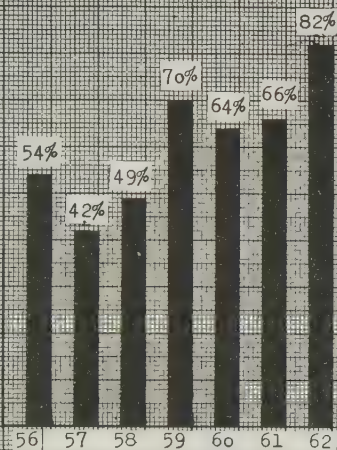
Proteus vulgaris

Streptomycin	33%	63%
Chloramphenicol	10%	44%
Tetracyclin	88%	
Kanamycin	12%	25%

Die Resistenzentwicklung bei *Staphylokokkus aureus*
in den Jahren 1956-1962 : 708 Stämme

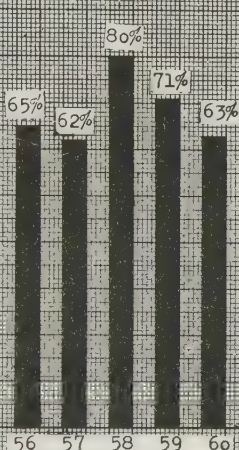
a) Penicillin

100%



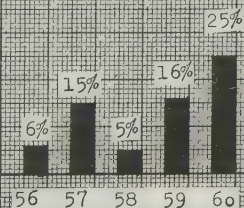
b) Streptomycin

100%



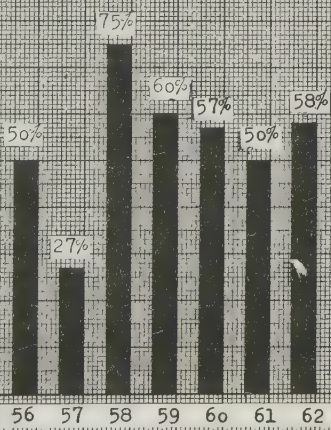
c) Chloramphenicol

100%



d) Tetracyclin

100%



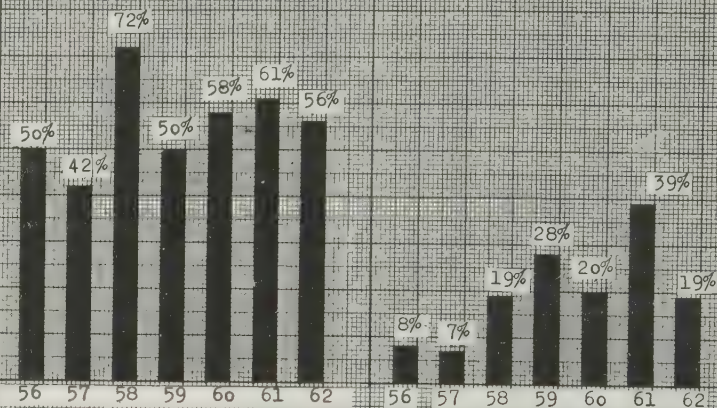
Staphylokokkus aureus

e) Oxytetracyclin

f) Erythromycin

100%

100%

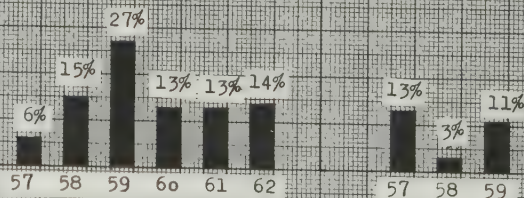


g) Olyandomycin

h) Nebacetin

100%

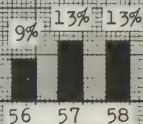
100%



Staphylokokkus aureus

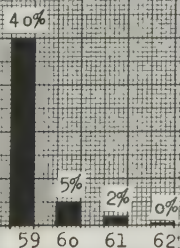
1) Neomycin
100%

k) Polymyxin B
100%



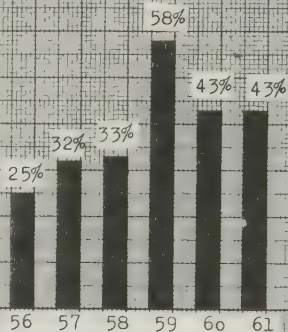
1) Kanamycin
100%

100%

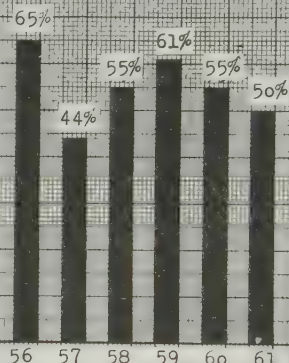


Die Resistenzentwicklung bei haemolysierenden Streptokokken
in den Jahren 1956-1961 : 113 Stämme

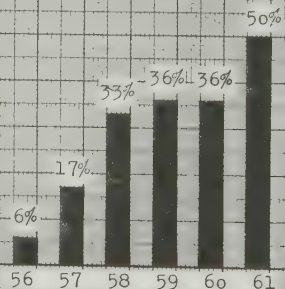
a) Penicillin
100%



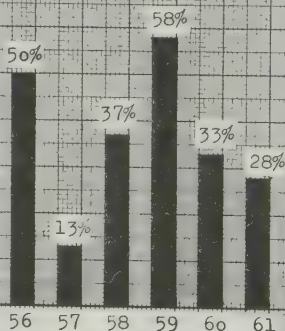
b) Streptomycin
100%



c) Chloramphenicol
100%



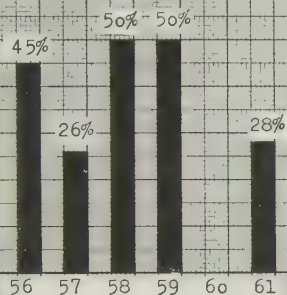
d) Tetracyclin
100%



Haemolysierende Streptokokken

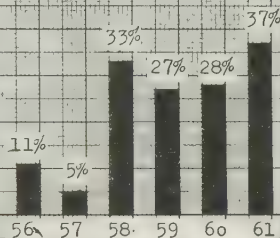
e) Oxytetracyclin

100%



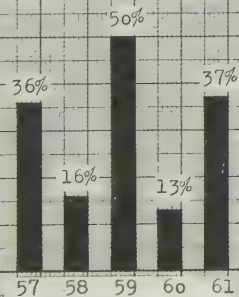
f) Erythromycin

100%



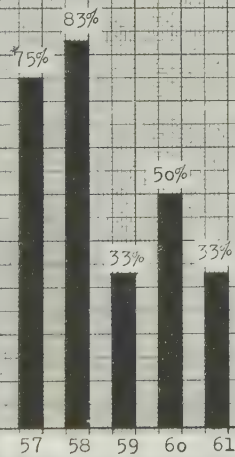
g) Oleandomycin

100%



h) Nebacetin

100%



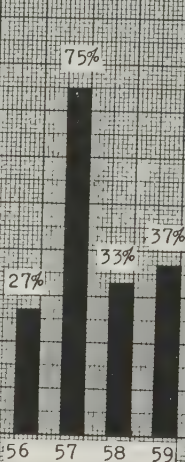
Haemolysierende Streptokokken

1) Neomycin

k) Polymyxin B

100%

100%

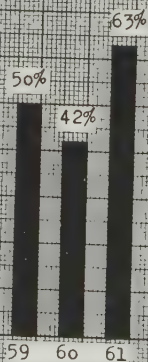


87%

60

1) Kanamycin

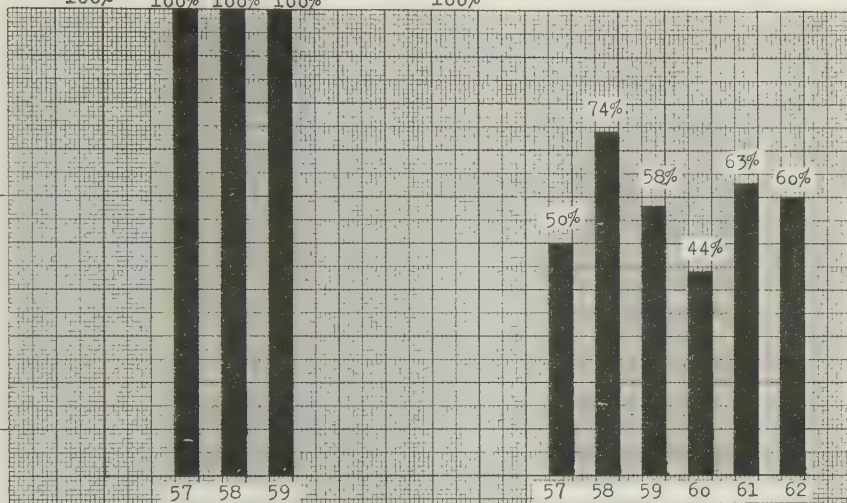
100%



Die Resistenzentwicklung bei *Proteus vulgaris*
in den Jahren 1956-1962 : 268 Stämme

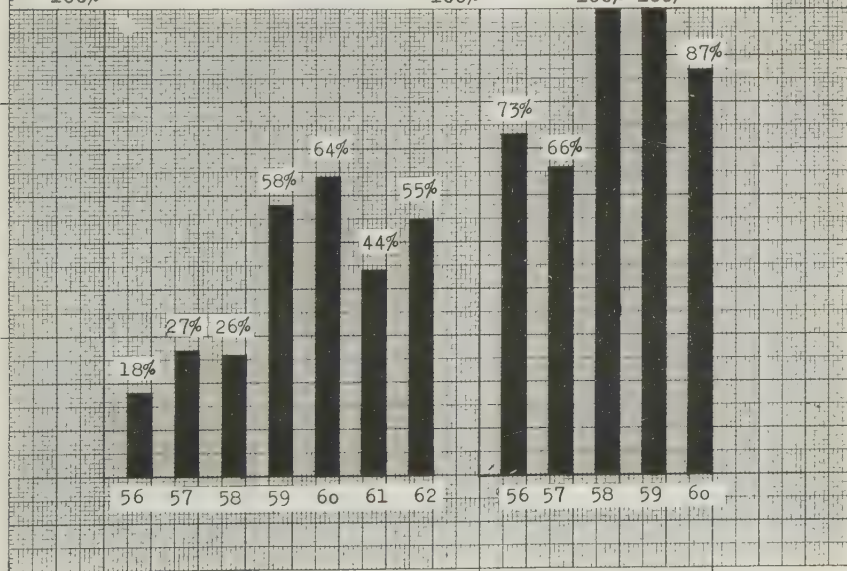
a) Penicillin
100% 100% 100% 100%

b) Streptomycin
100%



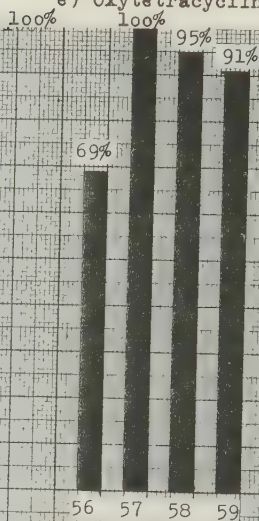
c) Chloramphenicol
100%

d) Tetracyclin
100% 100%

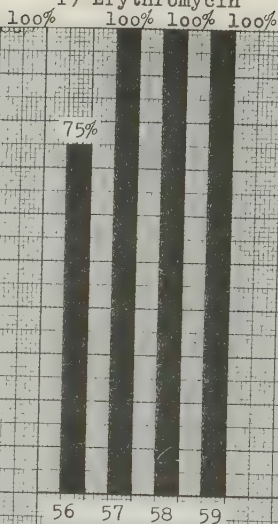


Proteus vulgaris

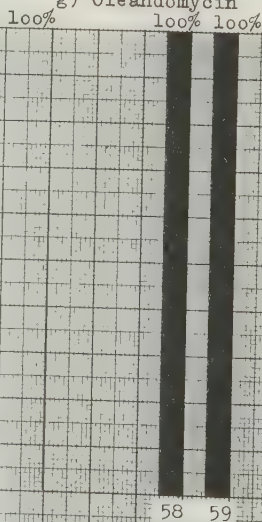
e) Oxytetracyclin



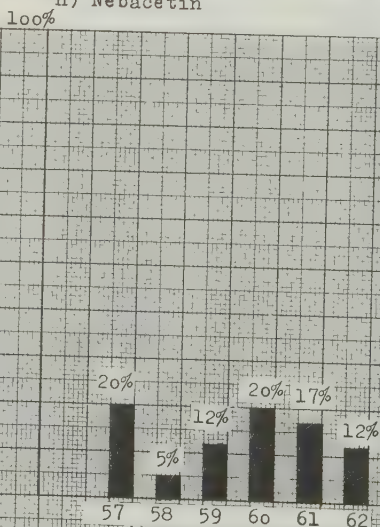
f) Erythromycin



g) Oleandomycin



h) Nebacetin



Proteus vulgaris

1) Neomycin

100%

33%

4%

1%

1%

6%

11%

29%

56

57

58

59

60

61

62

1) Kanamycin

100%

25%

6%

25%

41%

59

60

61

62

k) Polymyxin B

100%

100%

100%

80%

100%

83%

89%

58

59

60

61

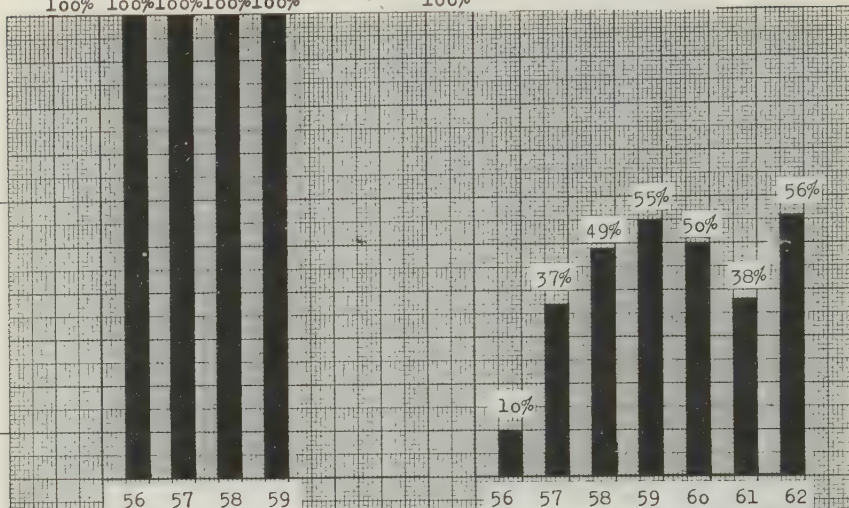
62

100%

Die Resistenzentwicklung bei *Escherichia coli*
in den Jahren 1956- 1962 : 441 Stämme

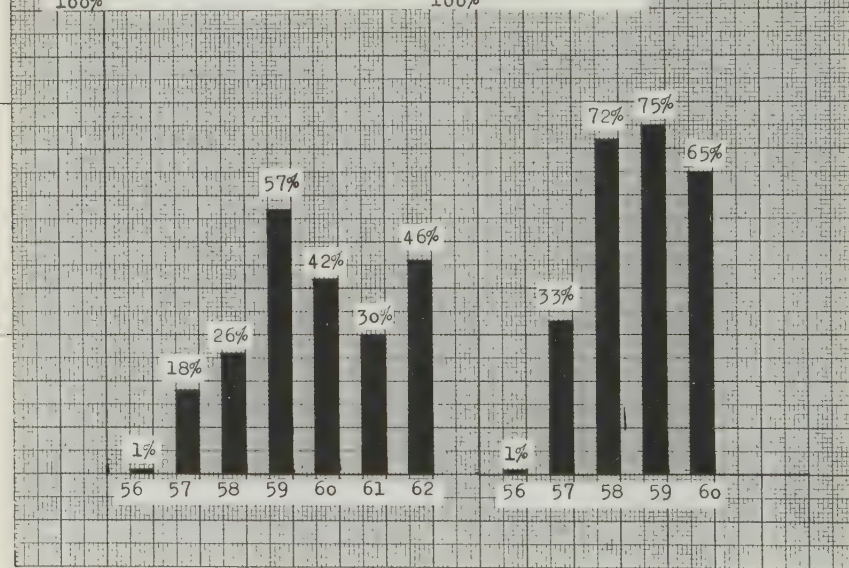
a) Penicillin
100% 100% 100% 100% 100%

b) Streptomycin
100%



c) Chloramphenicol
100%

d) Tetracyclin
100%

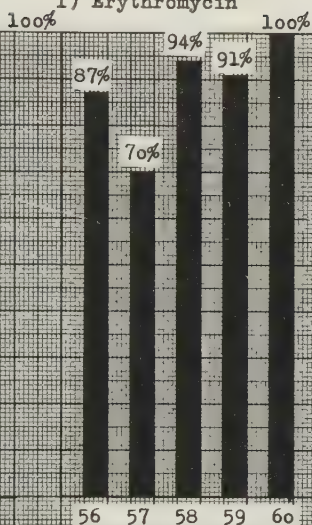


Escherichia coli

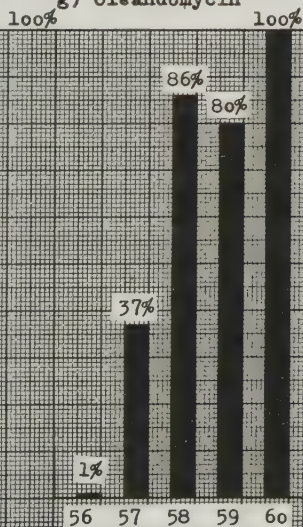
e) Oxytetracyclin



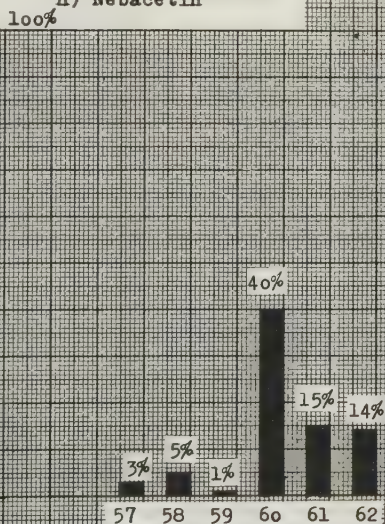
f) Erythromycin



g) Oleandomycin



h) Nebacetin



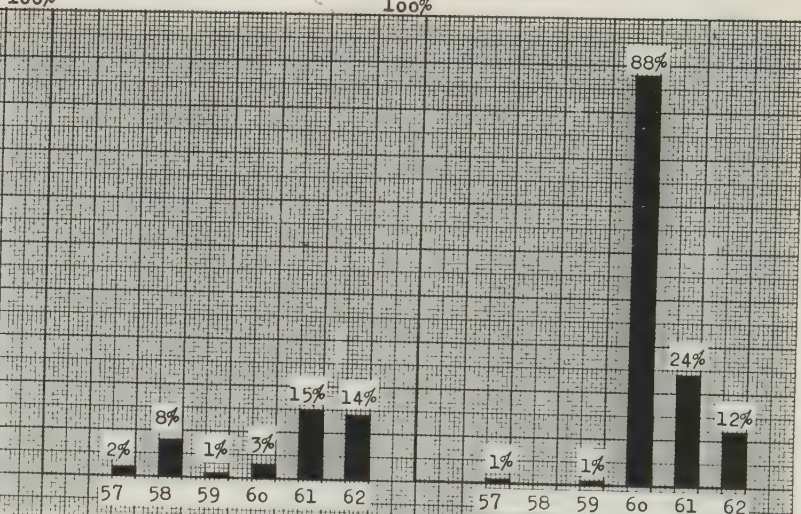
Escherichia coli

1) Neomycin

k) Polymyxin B

100%

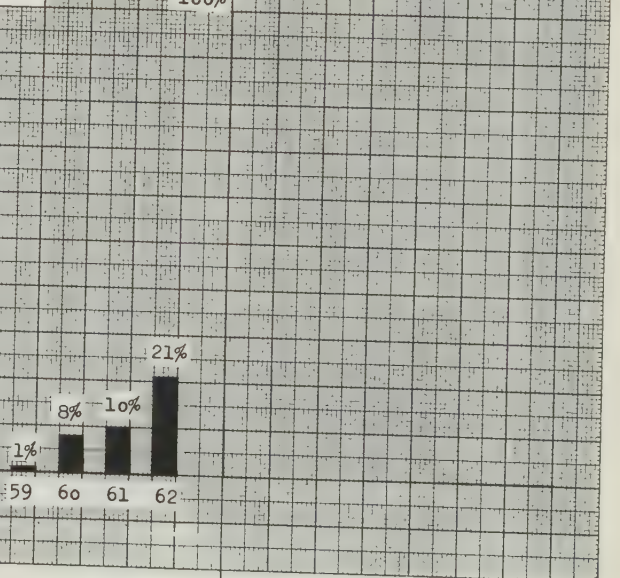
100%



1) Kanamycin

100%

100%



F. LITERATUR

- ALBRECHT, K.F., Klinische Erfahrungen in der Chirurgie mit dem neuen intravenös injizierbaren Breispektrumantibiotikum Reverin, Chirurg 29 (1959) 455
- ALLGÖWER, M., SIEGRIST, J., Verbrennungen, Berlin-Töttingen-Heidelberg 1957
- ALLGÖWER M., Antibiotika in der Chirurgie, Helv. chir. Acta 25 (1958) 408
- ALTEMEIER W. A., CULBERTSON, W.R., SHERMAN R., u.a. Critical Re-Evaluation of Antibiotic Therapy in Surgery, J. Am. Med. Ass. 157 (1955) 305
- ANTIBIOTIKA-TAGUNG der deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina, Sechs Vorträge, Leipzig 1957
- ANTIBIOTIC POLICY and the Staphylococcus, Lancet 1 (1961) 866
- AXHAUSEN W., PALTEN H., Zur lokalen Antibiotikatherapie, Zbl. Chir. 82 (1957) 942
- , ----, Zur präoperativen Dickdarmkeimverminderung, Zbl. Chir. 83 (1958) 2293
- , Antibiotische Plombierung osteomyelitischer Knochenherde, Zbl. Chr. 86 (1961) 1859
- BARNES J., PACE, W.G., TRUMP, D.S., u.a., Prophylactic Postoperative Antibiotics, Arch, Surg. 79 (1959) 190
- BERKOVEC O., GRANITS-THURNER, J., Ein Beitrag zum Staphylokokken Hospitalismus, Derm. Wschr. 141 (1960) 522
- BEYER H.H., TAUSCHWITZ, K., Intrakanalikuläre Anwendung von Antibio- bei eitriger Entzündung der grossen Mundspeicheldrüsen, M. M. W. 102 (1960) 2515
- BIELING, R., Der Staphylokokken-Hospitalismus, Wien. klin. Wschr. 1957, 941
- BAUMGARTEN, W., Bemerkungen zur antibiotischen Behandlung chirurgischer Erkrankungen, Bruns Beitr. 190 (1955) 6
- BLOCK W., Wundheilungsprobleme, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959

- BRANDES E.R., JUCH E., Klinische Beobachtungen und Untersuchungen zur lokalen Infiltrationstherapie mit Penicillin, *Ärzt. Wschr.* 1953, 454
- BRUNNER R., PROHASKA E., Über die Beziehungen der Penicillinase zur Penicillinresistenz bei *E. coli*, *Zbl. Bakt. I. O.* 176, 477
- CRONE-MÜNZEBOCK A. Indikation und Dosierung der Chemotherapeutika und Antibiotika bei chirurgischen Infektionen, *Dtsch. Med. Wschr.* 1954, 47
- , KORTH W., Fortschritte in der Behandlung chirurgischer Infektionen durch streng lokale, gezielte Antibiotika-Anwendung, *Chirurg* 26 (1955) 433
- , Die lokale Antibiotika-Therapie bei Infektionen in der "kleinen Chirurgie", *Med. Kli.* 1956, 1133
- , Staphylokokkenresistenz und ihre Bekämpfung, *Chirurg* 28 (1957) 534
- , Zur Problematik des Hospitalismus, *Chirurg* 32 (1961) 451
- ELEK S.D., FLEMING P.C., A new Technique for the Control of Hospital Cross-Infection, *Lancet* 2 (1960) 569
- ENGELHART G., HÜLSEMANN B., SEIDLER J., u. a., Konservative Behandlung der diabetischen Gangrän mit Antibiotika und Cortecosterioden, *Dtsch. med. Wschr.* 85 (1960) 1669
- EUFINGER H., Über das larvierte und verzögerte Auftreten lokaler entzündlicher Komplikationen nach septischen Laparatomien bei postoperativer antibakterieller Prophylaxe, *Brunn Beitr.* 193 (1956) 59
- EYER H., Über Hospitalismus und seine Bekämpfung, *Münch. med. Wschr.* 100 (1958) 1684
- FEHR A.M., Das Problem der therapieresistenten Kokkenstämme in der Chirurgie, *Schweiz. med. Wschr.* 89 (1959) 89
- FICK W., Über die Verschleierung akuter Krankheitsbilder durch Antibiotika, *Zbl. Chir.* 81 (1956) 1562
- FISCHER M.W., The Susceptibility of Staphylococci to Chloramphenicol, *AMA Arch. Intern. Med.* 105 (1960) 413

- FORBES G.B., Staphylococcal Infection of Operation Wounds with special Reference to Topical Antibiotic Prophylaxis, *Lancet* 2 (1961) 5/5
- FUSS H., Zur Prophylaxe mit Supronal bzw. Penicillinstößen bei der Versorgung der Gelegenheitswunde, *Bruns Beitr.* 187 (1953) 204
- FUSS H., Über das Verhalten von aseptischer Störung und Infektion bei der Prophylaxe der excidierten Gelegenheitswunde mit Supronal, Penicillin- und supracillinstößen, *Langenbecks Arch.* 288 (1958) 1
- , Die Bagatellwunde und ihre Behandlung durch Sulfonamide und Antibiotika, *Dtsch. med. J.* 10 (1959) 428
- GERMANN W., STÖTTER G., Zweijährige Erfahrungen mit Reverin unter besonderer Berücksichtigung der Nebenerscheinungen, *Die Medizinische* 37 (1959) 1713
- GILLESPIE W. A., ALDER V.G., BRADBEER J.W., u.a. Staphylococcal cross-infection in surgery, effect of some preventive measures, *Lancet* 2 (1959) 781
- GILLISSEN G., SCHILLING A., Chemoresistenz und Pathogenität von Staphylokokken, *Ärztl. Forsch.* 13 (1959) 591
- GOETZ F., Fortschritte und Probleme der Therapie der Perforationsperitonitis, *Med. Welt* I, 1961, 620; II, 1961, 898
- GRILL W., Kleine und mittlere Chirurgie in der Antibiotika- und Cortisonära, *Monatskurse für die ärztliche Fortbildung*, 11 (1961) 687
- HALL W.H., Rate of development of resistance in *Staphylococcus aureus* to erythromycin in combination with olenadomycin, vancomycin or dihydrosteptomycin, *J. Lab. Clin. Med.* 56 (1960) 83
- HARE R., Antibiotics and the problem of the staphylococcus, *Practitioner* 184 (1960) 80
- HASSLINGER W.M., Antibiotikatherapie und ihre Probleme insbesondere auf dem Gebiet der Chirurgie, *Dtsch. Gesundheitswesen* 15 (1960) 996

- HÄBLER C. Antibiotika und Indikation zur operativen Frakturbehandlung, Langenbecks Arch. 273 (1953) 776
- HEGEMANN G., Grundgesetze der Chemotherapie, in: Allgemeine Operationslehre, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958, II. Teil, S. 439
- , Wundheilung und Wundbehandlung, in: Lehrbuch der Chirurgie, Stuttgart² 1958, S. 4
- , Hospitalismus in der Sicht des Chirurgen, Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 593
- HERZOG W. Was gibt es Neues auf dem Gebiet der Chirurgie? Landarzt 34 (1958) 725
- KANZ E., Über die Bedeutung der Keimverschleppung und die Möglichkeit ihrer quantitativen Erfassung, Münch. med. Wschr. 101 (1959) 40
- KIKUTH W., Hospitalismus, Langenbecks Arch. 287 (1957) 65
- , Der moderne Hospitalismus aus mikrobiologischer und hygienischer Sicht, Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) 1920
- KNÖRR K., Die Entwicklung der Resistenz unter gesteuertem Antibiotikaverbrauch, Geburtsh. Frauenheilk. 20 (1960) 629
- KÖRNER W., Unsere Massnahmen und Forderungen im Kampfe gegen den Hospitalismus, Dtsch. Gesundheitswesen 16 (1961) 42
- KUEMMERLE H. P., SENN A., GOOSSENS N., Hrsg. Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, Stuttgart 1960
- KUNZ H., Die Antibiotika in der Chirurgie, Wien. klin. Wschr. 68 (1956) 21
- , Neue Formen von Hospitalismus und ihre Bekämpfung, Langenbecks Arch. 287 (1957) 57
- LAMMERS T., DAY H., KÖRNLEIN M., u. a., Neuartige Äthylenoxyd-Desinfektion bei Staphylokokken-Hospitalismus, Z. Hyg. Infektionskr. 146 (1960) 236

- LEBEDOWYTSCH R., Sehnenscheidenphlegmone und Penicillin, Zbl. Chir. 78 (1953) 930
- LINDER F., Chirurgische Staphylokokkeninfekte und Antibiotika, Langenbecks Arch. 287 (1957) 74
- LINZENMEIER G., Zur Antibiotika- und Sulfonamid-Empfindlichkeit einiger praktisch wichtiger Bakterien, Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 965
- , Bakteriologische Probleme der Antibiotika-Therapie, Die Medizinische 1957, 371 und 415
- , Kanamycin, Dtsch. med. Wschr. 83 (1958) 2298
- , ZEIT P., Staphylokokkeninfektion in einer Kinderklinik während der zeitweiligen Umstellung auf ein einziges Antibiotikum, Med. Klin. 1959, 47
- SOWBURY E.J., LILLY H.A., MILLER R.W., u.a., Treatment of infected burns with methicillin, Lancet 1 (1961) 1318
- LUNDGAARD-HANSEN P., SENN A., Über Antibiotika, in: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, Stuttgart 1960
- MACCABE A.F., COULD J.C., FORFAR J.O., Erythromycinresistant staphylococcus aureus, Lancet 2 (1961) 7
- MARKOV K.J., SAEV K.G., Die Wirkung des Penicillins auf die Oxydationsprozesse der penicillinresistenten Staphylokokken, Zbl. Bakt. I.O. 176 (1959) 468
- MAURER G., Massnahmen zur Einschränkung des Staphylokokken-Hospitalismus, Langenbecks Arch. 287 (1957) 80
- MEYER-BAUR E., Zurückhaltung in der Anwendung von Chemotherapeutika, Praxis (Bern) 1957, 30
- NISSEN R., Hospitalismus, Helv. chir. Acta 25 (1958) 1
- NOYES H., NAGLE ST., SANFORD J., Nocobiocin and PA 105 In vitro and in vivo studies on effectiveness against Micrococcus pyogenes, Antigotics and Chemotherapy, 6 (1956) 450
- ORTEL S., Über Penicillinresistenz der Staphylokokken, Zbl. Bakt. I.O. 162 (1955) 187

- PETERSDORF R.G., ROSSE M.C., MINCHEW H.B., u.a., The sensitivity of hemolytic staphylococci to a series of antibiotics, *AMA Arch. Intern. Med.* 105 (1960) 398
- PROHASKA, E., BRUNNER R., Über resistenzvermindernde Wirkung oberflächen-aktiver Stoffe, insbesondere von Netzmitteln bei penicillinresistenten Staphylokokken, *Zb. Bakt. I.O.* 176 (1959) 455
- QUIE P.G., COLLIN M., CARDLE J.B., Neomycin-resistant staphylococci, *Lancet* 2 (1960) 124
- RITTMAYER P., Die Behandlung des Ulcus cruris mit Medicrucin, *Münch. med. Wschr.*, 103 (1961) 427
- RITZERFELD W., Untersuchungen über die antibiotische Aktivität von Novobiocin, *Arzneimittelforschung* 7 (1957) 464
- , Die Kombination der Antibiotika Novobiocin und Penicillin (Inacilum), insbesondere ihre Bestimmung im Serum, *Arzneimittelforschung* 8 (1958) 397
- , HERMANN A., Erhebungen zur Bakterienresistenz gegen antibiotische Substanzen über einen Zeitraum von 10 Jahren, *Arch. Hyg. Bakt.* 145 (1961) 362
- , Zur gegenwärtigen Resistenzlage pathogener Mikroorganismen, *Münch. med. Wschr.* 104 (1962) 132
- ROLLY H., FUSSGÄNGER R., Zur Wirkung der Tetracycline auf resistente Staphylokokken, *Dtsch. med. Wschr.* 85 (1960) 1762
- SANCHEZ-UBEDA R., FERNAND, E., ROUSSELET L.M., u.a., Complication rate in general surgical cases. The value of Penicillin and Streptomycin as postoperative prophylaxis, *N. Engl. J. Med.* 259 (1958) 1045
- SCHINK W., Handchirurgischer Ratgeber, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960
- SCHMIDT G., TARTLER G., BERGAU W., Untersuchungen über das Verhalten von Staphylokokken, Enterokokken, *Escherichia coli* und Proteusbakterien gegenüber einigen antibiotisch wirksamen Substanzen während der Jahre 1955-1959. *Dtsch. Gesundheitswesen*, 15 (1960) 963
- SCHMITT W., ORTEL S., Klinisches und Experimentelles zur Penicillinbehandlung der akuten eitrigen Parotitis, *Zbl. Chir.* 79 (1954)

- SCHÜTZ W.H., GÖPEL H., RÜCKER G., Zur Bakteriologie und Prophylaxe der Wundinfektion, Langenbecks Arch. 289 (1958) 136
- SONNTAG E., zitiert nach BEYER H.H.
- STANDARDISATION of Methods for conducting microbic sensitivity tests, World-Health-Organisation, Techn. Rep. Ser. 210, 1961
- The STAPHYLOCOCCAL Menace, Brit. med. J. 1959, 684
- SZEREMI K., Untersuchungen über die Phagtypen und Antibiotika-Resistenz von aus Krankenhäusern stammenden Staphylokokken, Zb. Bakt. I. O. 180 (1960) 295
- TREATMENT of infections in hospital, Lancet 1 (1960) 157
- WALLMARK G., FINLAND M., Phage Types and Antibiotic Susceptibility of pathogenic Staphylococci, J. A. M. A. 175 (1961) 886
- WASIELEWSKI v. E., ALBRECHT J., GRAEVENITZ v. A., Zur Persistenz antibiotikasensibler Keime bei antibiotischer Behandlung, Arzneimittelforschung, 10 (1960) 186
- WELLER E., Über den "Operations-Stress", seine Diagnostik und Prophylaxe, Ärztl. Forsch. 13 (1959) 559
- WILLIAMS R.E.O., JEVONS M.P., SHOOTER R. A., u. a., Nasal Staphylococci and Sepsis in Hospital Patients, Brit. Med. J. 5153 (1959) 658
- ZENKER R., Wandlungen der Grundlagen operativen Handelns Münch. med. Wschr. 100 (1958) 28

Für die Überlassung des Themas dieser Dissertation und für die vielfältige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit möchte ich Herrn Priv. -Doz. Dr. W. GRILL, Oberarzt der Chirurgischen Klinik der Universität München, Direktor Prof. Dr. R. ZENKER, meinen herzlichsten Dank aussprechen.

LEBENSLAUF

Am 25.2.1934 wurde ich in Dortmund geboren. Dort besuchte ich die ersten drei Klassen der Volksschule. Im Juni 1943 kam ich wegen der Luftangriffe auf das Ruhrgebiet nach St. Quirin am Tegernsee. Hier besuchte ich zunächst die 4. Klasse der Volksschule in Gmund am Tegernsee und sodann die Oberrealschule in Tegernsee, wo ich am 14.7.1953 die Reifeprüfung ablegte. Vom Wintersemester 1953/54 bis zum Sommersemester 1957 studierte ich Geschichte und Englisch an der Universität München. Im Herbst 1959 schloss ich dieses Studium mit dem Staatsexamen ab. Vom Wintersemester 1957/58 bis zum Wintersemester 1962/63 studierte ich Medizin an der Universität München. Am 1.8.1963 beendete ich dieses Studium mit dem Staatsexamen.

